DAS VERHALTEN PLASMATISCHER HÄMOSTASE-FAKTOREN BEI DER AUSTAUSCHTRANSFUSION IN DER NEUGEBORENENPERIODE

GUSTAVA EVERDING

1968

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. Werner Bickenbach

Das Verhalten Plasmatischer Hämostasefaktoren bei der Austauschtransfusion in der Neugeborenenperiode.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gustava Everding geb. v. Vogel
aus München

1969

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz.Dr.Ludwig
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.Bickenbach
Dekan:	Prof.Dr.Marguth

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1968

I N H A L T

I.	Überblick über die Pathogenese, Klinik und Therapie des Morbus hämolyticus neonatorum.....	Seite	1
	Die Austauschtransfusion.....	"	2
	Indikation.....	"	2
	Technik.....	"	3
	Komplikationen.....	"	3
II.	Gerinnungsphysiologische Untersuchungen.....	"	5
	Untersuchungsgut.....	"	5
	Methodik.....	"	9
III.	Ergebnisse.....	"	14
	Tabellarische Zusammenfassung der Mittelwerte und der Standartabweichung der untersuchten Plasmafaktoren bei der Austauschtransfusion.....	"	15
	Diagramme.....	"	16
IV.	Diskussion.....	"	28
	Zusammenfassung der Einzeluntersuchungen.....	"	33
V.	Zusammenfassung.....	"	39
VI.	Anhang.....	"	40
	Kasuistik.....	"	40
VII.	Literaturverzeichnis.....	"	50
VIII.	Lebenslauf.....	"	54

Herrn Professor Dr. med. Werner B I C K E N B A C H
danke ich für die Möglichkeit, in seiner Klinik zu arbeiten

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Hans L U D W I G danke ich für
die freundliche Überlassung des Themas und für seine Mithil

I. Überblick über die Pathogenese, Klinik und Therapie des Morbus hämolyticus neonatorum.

Die Entdeckung des Th-Faktors durch WIENER und LANDSTEINER im Jahre 1940 brachte einen gewaltigen Fortschritt in der Erkenntnis der pathogenetischen Zusammenhänge des morbus haemotyticus neonatorum (mhn). 1948 konnten GRUMBACH und GASSER (14) zudem nachweisen, daß Incompatibilität nicht nur im Rh- sondern auch im ABO-System zum mhn zwar weitgehend geklärt; genauere pathogenetische und vor allem immunologische Zusammenhänge werden aber auch heute noch diskutiert. Grundsätzlich ist es so (BALLOWITZ, 1), daß der fetus vom Vater eine Blutgruppeneigenschaft erbt, die der Mutter fehlt. Gelangen aber fetale Erythrocyten, die für die Mutter antigene Eigenschaften besitzen, beispielsweise durch Rhexis- oder Diapedeseblutungen (BICKENBACH, 4), durch kleinere Einrisse der Placenta während der Wehentätigkeit, während der Nachgeburtsperiode, bei der Sectio oder bei einem Spätabort in den mütterlichen Kreislauf, so regen sie dort die Produktion von Antikörpern an. Entsprechend wird die mütterliche Antikörperproduktion nicht nur durch Einschwemmung fetaler Erythrocyten, sondern auch durch Transfusion gruppenungleicher Blutkonserven induziert. Die gebildeten Antikörper sind placentagängig (OEHME, 30) und kommen somit bei einer neuerlichen Schwangerschaft mit den fetalen Erythrocyten in Kontakt: Es resultiert eine Antigen-Antikörper-Reaktion; es kommt beim Feten zur Hämolyse, in der Folge setzt eine überstürzte Neubildung fetaler Erythrocyten ein, die nun an sich schon weniger widerstandsfähig sind. Die Symptomatik beim Feten bzw. Neugeborenen ergibt sich zwangsläufig: Es finden sich primär Hämolyse und Anämie mit den entsprechenden Parametern im peripheren Blut (BICKENBACH, 5); charakteristisch sind stark erniedrigte Hb-Werte Vermehrung der Reticulocyten und Erythroblasten, sowie die toxische Granulierung der neutrophilen Granulocyten (KEISALL, VOSS, KIRK und SHIELD, 19), wobei allerdings der periphere Ausstrich nicht beweisend für das Vorliegen eines mhn sein kann (BICKENBACH, 4). Blutabbauprodukte fallen vermehrt an; da die fetale Leber noch nicht in der Lage ist, Stoffwechselabbauprodukte zu konjugieren, handelt es sich beim mhn um nicht glukuroniertes Bilirubin. Je nach Schwere der Hämolyse und Anämie entwickelt sich die weitere Symptomatik (BALLOWITZ, 1; WASHINGTON, 39; FALK, 12): Anhaltende Hypoxie führt über den Mechanismus der Stress-Fibrinolyse zu erhöhter Blutungsneigung (LUDWIG, 23); weiterhin kann es zu Acidose oder Herzinsuffizienz kommen; die sich teilweise entwickelnde Hypoproteinämie

führt zum Bild des hydrops congenitus universalis.
Schließlich findet sich in dem Moment, wo das vom Feten noch nicht konjugierte Bilirubin nicht mehr durch den mütterlichen Kreislauf ausgeschieden werden kann, beim Neugeborenen ein verstärkter und frühzeitig einsetzender Ikterus. Hauptgefahr beim Anfall von nicht konjugiertem Bilirubin ist die Ganglienzellschädigung, die beim Befall von lebenswichtigen Zentren zum Exitus, ansonsten zu Spätschäden in Form von motorischen Dysfunktionen und Intelligenzdefekten führen kann.

Abgesehen von neuen Möglichkeiten, die sich heute durch rechtzeitige Prophylaxe mit Anti - D - Serum bei der Mutter ergeben (SCHNEIDER, 36) ist auch jetzt noch die Austauschtransfusion (AT) beim Neugeborenen - eventuell nach vorzeitiger Beendigung der Schwangerschaft bzw. in desparaten Fällen die intraamniale Bluttransfusion nach Bilirubinkontrolle im Fruchtwasser durch Amniocentese (SACHTLEBEN, 34) - die Therapiemethode der Wahl (REMMEN, 33; DIAMOND, 9). Die erste Erfolgsstatistik stammt von WIENER und WEXLER (40) aus dem Jahre 1950; weiterhin wird von van LOGHEN (zit. nach SCHWALM, 35) wie auch von SCHWALM (35) nachgewiesen, daß die Mortalität des mhn und die Frequenz der Spätschäden durch die AT, verglichen mit der einfachen postpartualen Bluttransfusion deutlich gesenkt werden konnte. Nach den oben skizzierten pathogenetischen Grundzügen des mhn muß es bei der AT primär auf die Substition von Erythrocyten ankommen (REISSIGL, 32). Da Erythrocyten in der Blutkonserve nur wenig lagerungsstabil sind (SCHWALM, 35), ist die Verwendung von Frischblut oder möglichst frischen Blutkonserven anzuraten (REISSIGL, 32; HAUPT und KREBS,15). Die bestmögliche Wirkung der AT wird unmittelbar post partum erzielt. Die Frühdiagnose des mhn ist somit von ausschlaggebender Bedeutung (BICKENBACH, 6).

Die Indikation zur AT wird an der I. UFK München nach folgenden Kriterien gestellt:

1. Positiver COOMBS - Test
2. Serum - Bilirubingehalt beim Neugeborenen in Anlehnung an das POLACEK - Diagramm (31).

Die zur AT verwendeten Blutkonserven sollen möglichst frisch sein; die maximale Lagerungsdauer beträgt 3 Tage. Bei Rh - Incompatibilität wird gruppengleiches rh - negatives Citratblut, bei Incompatibilität im ABO - System gruppengleiches Blut verwendet.

Die AT erfolgt durch die Nabelvene in Portionen von jeweils 20 ccm. Die Blockierung der Gerinnung durch der Konserve beigegebenes Na-Citrat wird aufgehoben durch 10% iges Calcium in der Dosierung 3 ccm pro 100 ml transfundiertes Blut.
Die Menge des ausgetauschten Blutes soll etwa dem 3 fachen des geschätzten kindlichen Blutvolumens entsprechen. Die AT - Dauer soll 2 bis 2 1/2 Stunden nicht überschreiten. Der Haupteffekt wird in der Substitution von Erythrocyten und in der Ausschwemmung von nicht konjugiertem Bilirubin gesehen.
Die Komplikationsrate bei der AT ist in erster Linie abhängig von der Dauer der AT, der Austauschgeschwindigkeit, der Größe des ausgetauschten Volumens und dem Alter der verwendeten Blutkonserven. Als die hauptsächlichsten Gefahrenmomente gibt KEUTH(20) an: Akutes Herzversagen bei Übertransfusion, Kalium - sowie Citratintoxikation, Thrombose - und Emboliegefahr bei überalterten Blutkonserven, Infektions - v.a. Hepatitisgefahr bei Verwendung von nicht sterilen Konserven und schließlich Auskühlung des Kindes bei zu langer Dauer der AT oder Verwendung von nicht auf Körpertemperatur vorgewärmten Blutkonserven.

Wie schon angedeutet, wird der Haupteffekt der AT in der Erythrocyten - Substitution gesehen. Nicht untersucht aber wurde bisher die Frage, inwieweit sich durch die AT das Gerinnungs- bzw. Fibrinolysepotential verändert, das, wie wir später zeigen werden, beim Neugeborenen recht spezifische Eigenheiten aufweist, die es von dem Potential des Erwachsenen wesentlich unterscheiden. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Veränderungen der Hämostase, die durch die AT beim an mhn erkrankten Neugeborenen hervorgerufen werden, durch Untersuchung von Einzelfaktoren der Gerinnung und Fibrinolyse zu erfassen und auf sich eventuell ergebende therapeutische Konsequenzen hinzuweisen.

Der Übersichtlichkeit halber seien in der Abb. 1 die Vorgänge der Gerinnung und Fibrinolyse schematisch dargestellt.

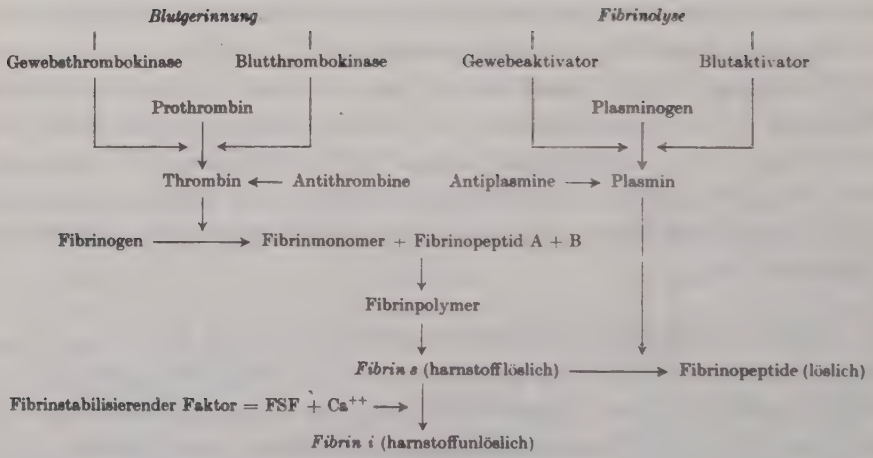

Abb. 1 Schematische Darstellung der Vorgänge der Gerinnung und Fibrinolyse nach BRÜSTER, H. und PFITZNER, W. (8)

II. Gerinnungsphysiologische Untersuchungen

Untersuchungsgut

Es sind in der Zeit von Juli 1964 bis Juli 1965 an der I. Universitätsfrauenklinik München 33 Austauschtransfusionen an 26 Kindern untersucht worden.

Bei 5 Kindern musste die AT ein zweites Mal durchgeführt werden und 1 Kind benötigte drei AT. Drei der fünf Kinder mit wiederholter AT wiesen Zeichen eines mhn auf, an den zwei anderen Neugeborenen fanden sich Zeichen für eine Leberunreife mit Hyperbilirubinämie. Das Kind, das dreimal ausgetauscht wurde, litt an einer schweren Eythroblastose.

Die Indikation zur AT wurde in neun Fällen gestellt wegen bereits in der Schwangerschaft festgestellter und kontrollierter Antikörper und wegen des positiven Coombstestes gleich nach der Geburt; in fünf Fällen genügte der positive Coombstest in Kombination mit sichtbarer mhn-Schädigung des Neugeborenen zur Indikationsstellung, in einem Fall der indirekt positive Coombstest. In einem weiteren Fall fanden sich Mikro-Rh-Antikörper, begleitet von einer Hyperbilirubinämie in den ersten 24 Lebensstunden. Bei 2 Kindern mit starker Hyperbilirubinämie wurde wegen der im mütterlichen Blut festgestellten Hämolysine gegen A - bzw. B-Erythrocyten die Austauschtransfusion vorgenommen. In acht Fällen war allein die zum Teil sehr starke Hyperbilirubinämie ausschlaggebend, um die Indikation zu stellen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, daß in 16 Fällen von Rh-Incompatibilität, in 5 Fällen einer ABO-Unverträglichkeit und in 4 Fällen von Leberunreife mit Hyperbilirubinämie die AT durchgeführt wurde. Um den bedrohlichen Bilirubinanstieg zu verhindern oder möglichst früh zu unterbrechen, ist es sehr wichtig, die AT so bald wie möglich durchzuführen. Das jüngste Kind in diesen Untersuchungen war zum Zeitpunkt der AT 45 Min. alt; aus der Anamnese der Mutter waren zwei durch mhn geschädigte Kinder bekannt, die ebenfalls mit Blutaustausch behandelt werden mussten, dazu hatte die Mutter in der Gravidität steigende Antikörpertiter gezeigt und der Coombstest war positiv.

Es ergibt sich, daß 17 Kinder im Laufe der ersten 24 Lebensstunden ausgetauscht wurden, 7 in den nächsten 24 Stunden (also bis zum Ende des zweiten Lebenstages), 1 Kind im Laufe des dritten Lebenstages, 3 Kinder am vierten Lebenstag, 3 am fünften und ein Kind am sechsten Lebenstag. Davon sind vier der AT am zweiten Tag identisch mit den wiederholten AT, die zu Anfang des Kapitels erwähnt wurden.
Der Blutaustausch am sechsten Lebenstag war ebenfalls ein wiederholter Austausch; bei dem Kind, das zum Zeitpunkt seiner ersten AT 5 Tage, 1 Std. und 55 Min. alt war, zwang die an diesem Tag auftretende Hyperbilirubinämie von 25,2 mg% zum Austausch. Am darauffolgenden Tag war ein erneuter Bilirubin-Anstieg auf 22,0 mg% zu verzeichnen und die zweite AT wurde durchgeführt. Es konnte in diesem Fall keine Blutgruppenunverträglichkeit gefunden werden.

Das Austauschvolumen hing weitgehend vom Zustand des Neugeborenen ab, war es schwer geschädigt und das Allgemeinbefinden schlecht, wurde eine kleinere Menge gegeben - so in zwei Fällen 470 ccm, in zwei weiteren Fällen 550 ccm, in einem Fall 650 ccm. In der Mehrzahl aber bekam das Kind ein Volumen von 850 ccm zugeführt - in 26 Fällen von 800 - 870 ccm, in einem Fall 950 ccm Blut.

Die Austauschzeit bewegt sich hauptsächlich in einem Zeitraum von 1 1/2 bis 2 Stunden und entspricht damit der in der Literatur als Optimum angegebenen Zeit für die Dauer der AT. Längerdauernde AT wurden nur dann vorgenommen, wenn der Zustand des Kindes es erforderte, so bei zwei Neugeborenen, die drei Stunden jeweils benötigten und bei einem weiteren Kind betrug die AT - Zeit 5 Std. und 15 Min., da das Blut nur tropfweise zugeführt werden konnte. In 25 Fällen wurde eine AT-Zeit von 1^{30} bis 2^{30} Std. gemessen, in drei Fällen war die Zeit kürzer (1^{15}, 1^{20}, 1^{28}) und in einem Fall betrug sie 2^{45} Std.

Die Beschaffenheit des AT-Blutes richtete sich nach der Art der Schädigung des Kindes; bei mhn - Kindern wurde dem der Mutter gruppengleiches, rh-negatives Blut gegeben, bei der ABO-Unverträglichkeit ORh positives Blut, das gegen A und B abgesättigt war. Bei den Fällen von Hyperbilirubinämie ohne Blutgruppenunverträglichkeit gab man der kindlichen Blutgruppe entsprechendes Blut.

Tragzeit der Kinder

In elf von 26 Fällen wurde die Geburt eingeleitet, davon drei in der 36. SS-Woche, vier in der 37. SS-Woche, drei in der 38. SS-Woche und eine in der 40. SS-Woche.

Zwei Kinder wurden in der 36. SS-Woche spontan geboren, wobei die Tragzeit des einen wegen sehr ungenauer Regelangaben fraglich war (das Kind wog 3540 g und war 50 cm lang). Ein Bilirubinanstieg von 16,0 mg% am 3. Lebenstag zwang zur AT. Nachträglich wurden an diesem Tag im mütterlichen Blut Hämolysine gegen B-Erythrozyten festgestellt.

Die drei Einleitungen in der 36. SS-Woche wurden wegen bekannter Rh-Incompatibilität vorgenommen, ebenfalls die vier Einleitungen in der 37. SS-Woche.

Ein Kind wurde in der 37. SS-Woche durch den Vakuum-Extraktor (ohne Einleitung) entbunden, es war das älteste Kind dieser Untersuchungsreihe an dem zwei AT vorgenommen wurden; wie oben bereits beschrieben, galt als Indikation die am 5. Lebenstag aufgetretene Hyperbilirubinämie von 25,2 mg%. Die drei Geburtseinleitungen in der 38. SS-Woche wurden ebenfalls wegen bekannter Rh-Antikörper durchgeführt.

Eine Spontangeburt in der 39. SS-Woche, auch hier handelte es sich um eine Rh-Konstellation mit Mikro-Antikörpern, negativem Coombstest und Hyperbilirubinämie, die am 2. Lebenstag den Austausch veranlasste.

Zehn Kinder kamen termingerecht zur Welt (40./41. SS-Woche), drei davon trugen Zeichen des mhn, bei drei weiteren stellte sich im Laufe der ersten Lebenstage eine ABO-Unverträglichkeit heraus und in vier Fällen trat eine mehr oder weniger starke Hyperbilirubinämie auf, die auf eine Leberunreife zurückgeführt wurde.

Eine Geburt fand in der 42. SS-Woche statt; der am 2. Lebenstag ansteigende Bilirubingehalt des Serums wurde durch eine ABO-Unverträglichkeit zwischen Mutter und Kind verursacht.

Zusammenfassende Tabelle

Die zusammenfassende Tab. 1 zeigt bei dem Reifegrad und dem mutmaßlichen Grad der Schädigung der von uns untersuchten Neugeborenen eine relativ große Variationsbreite, was bei der Bewertung und Diskussion unserer Ergebnisse Berücksichtigung finden wird.

INDIKATION		Geburt: vor dem Termin 36.u.37.	vor dem Termin 38.u.39.	am Termin 40.u.41.	nach dem Termin 42.u.43.	Wiederho AT
Rh-Inkompatibilität	Bilirubin 13,o-14,9	•		•		
	15,o-16,9		•			• •
	17,o-19,9			•		• •
	2o,o-25,5					•
	pos.Coombs-Test	• • • • • • • •	•••	•••		
ABO-Inkompatibilität	Bilirubin 13,o-14,9	•				
	15,o-16,9			•		
	17,o-19,9					
	2o,o-25,5			•	•	
	pos. AK gegen Erythr.			•		
Symptomatische Hyperbilirubinämie	Bilirubin 13,o-14,9			•		•
	15,o-16,9			•		
	17,o-19,9					
	2o,o-25,5	•		•		•
Frühgeburt	pos. Coombs - Test	34. SSw. •				

Tabb. 1 Tabellarische Zusammenfassung der Kasuistik.
(Genaue Kasuistik s. Anhang S. 40)

• = 1 Fall

METHODIK

Das zu untersuchende Plasma wurde aus Nabelvenenblut gewonnen. Die Blutentnahmen - jeweils 20 ccm - wurden vor dem Austausch, mehrmals während der AT und bis zu 24 Std. nach dem Austausch vorgenommen. Bestimmt wurden dabei Faktor I (= Fibrinogen), Faktor II (= Prothrombin), Faktor V und VII, sowie die Profibrinolysin- und die Antifibrinolysin-Zeit.
Um Aussagen machen zu können über die zugeführten Gerinnungs- bzw. Fibrinolyse-Proteine der Erwachsenen wurde den zur AT verwendeten Blutkonserven jeweils eine Blutprobe entnommen und auf die angegebenen Faktoren untersucht.
Die Untersuchung des Neugeborenenplasma erfolgte teils gleich nach der Entnahme, teils nach Lagerung bei minus 15°C.

BESTIMMUNGSMETHODEN

Fibrinogen-Bestimmung: Fibrinogen wurde nach der quantitativen Mikromethode (Biuret-Bestimm.) nach GOA (1953) bestimmt.
Ausführung: (nach H.LUDWIG, 25) 0,5 ml Citrat- oder Oxalatplasma werden mit 9,0 ml physiolog. NaCl-Lösung verdünnt, mit 0,5 ml einer m/40 $CaCl_2$-Lösung versetzt (Recalcifizierung) und 60 min bei 37° im Wasserbad inkubiert. Bei Verzögerung der Plasmarecalcifizierungszeit empfiehlt sich der Zusatz von 30 NIH-Einheiten Thrombin in 0,5 ml Aqua dest. Entfernung des Gerinnsels mit Hilfe eines gerauhten Glasstabes oder eines Holzstabes und Waschen in Physiolog. NaCl-Lösung (3 - 5 mal). Danach wird das isolierte und gewaschene Gerinnsel in 4,0 ml 3 % NaOH-Lösung gelöst, nach Hinzufügen von 0,2 ml Benedict-Reagens durchmischt und nach 15 min in einem Photometer (EPPENDORF, BECKMANN, ELKO) bei 330 m gegen eine Leerwertkontrolle colorimetriert (blaue Lösung).
Benedict-Reagens: 200,0 Na_2CO_3 krist. 200,0 Natriumcitrat und 125,0 Rhodankalium in 700 ml Aqua dest. gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 18,00 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ Lösung von 5,0 Kaliumferrocyanid in 100 ml Aqua dest. ad 1000,0 Aqua dest.
Normalwerte: 180-360mg%, in den Konserven 353$\pm$ 107,3mg% (n=46)

Bestimmung von Prothrombin, Faktor V und VII:

Es ist möglich, die Faktoren des Prothrombin-Komplexes mit ausreichender Genauigkeit zu bestimmen, wenn das zu untersuchende Plasma zu einem Substrat gegeben wird, das alle Gerinnungsfaktoren bis auf den der ermittelt werden soll, im Überschuss enthält. Auf diesem Prinzip beruhen die Bestimmungsmethoden mit den kommerziell erhältlichen Faktoren-Reagenzien der Behring-Werke. Die resultierende Gerinnungszeit ist dann in einem weiten Konzentrationsbereich von dem mit dem Plasma zugeführten, im Substrat fehlenden Gerinnungsfaktor abhängig.
Ausführung: In ein im Thermostaten bei 37° stehendes Röhrchen werden 0,2 ml Plasmaverdünnung 1:20 in Diäthylbarbitursäure-Acetat-Puffer pH 7,6 (1 Teil Plasma und 19 Teile Puffer) und 0,2 ml des betreffenden Reagens pipettiert und nach 20 - 30 sec 0,1 ml m/40 $CaCl_2$-Lösung hinzugefügt. Die Zeit von der Zugabe der $CaCl_2$-Lösung bis zum Eintreten der Gerinnung wird ermittelt.

Die ermittelten Gerinnungszeiten werden an der Bezugskurve, die man durch die Bestimmung abgestufter Normalplasmen erhalten hat, in Prozent Prothrombin, Faktor V und Faktor VII abgelesen.

Profibrinolysin-Bestimmung:

PFL - Zeit wurde nach der Methode von WITTE und DIRNBERGER (1954) bestimmt. (Zit. nach LUDWIG, 25)
Die PFL- Zeit bezeichnet den Zeitraum, in dem durch die streptokinaseaktivierte Fibrinolyse sämtliches im Ansatz enthaltene Fibrin aufgelöst wird. Streptokinase aktiviert den Proaktivator zum Aktivator und dieser das PFL zu Fibrinolysin. Da das Proaktivator-System im Überschuss vorhanden ist, wird alles PFL in Fibrinolysin überführt. Für ihre Wirkungsstärke ist allein die PFL-Menge entscheidend, da freies Fibrinolysin auch bei starker Spontanfibrinolyse nur in geringer Menge vorliegt und die Antifibrinolysine infolge der raschen Lysezeit praktisch kaum zur Wirkung kommen.

Ausführung: Citrat- oder Oxalatplasma (für eine Doppelbestimmung etwa 3ml) wird plättchenfrei zentrifugiert (30000 U/min für 15 min) und für 3 min im Wasserbad bei 56° hitzedefibriniert. Nach schneller Abkühlung (Eiswasser) wird das ausgefallene Fibrin abzentrifugiert, das defibrinierte Plasma mit einer bei 20° gesättigten Ammoniumsulfatlösung (30%ige Sättigung) versetzt und nach 60 min Stehen bei Raumtemperatur das entstandene Präcipitat durch 15 min zentrifugieren bei 30000 U/min abzentrifugiert. Der Niederschlag wird in physiolog. NaCl-Lösung gelöst und auf das doppelte Volumen der Ausgangsplasmamenge verdünnt. Die so erhaltene Euglobulin-Lösung ist plasminogen- und proaktivatorhaltig (?).
Zur Plasminaktivierung werden 0,5 ml der oben erhaltenen Lösung mit 0,5 ml einer Streptokinase-Lösung (Streptase Behring) versetzt, die 5000 CH.-E. (= Christensen-Einheiten) /ml enthält. 15 min Stehenlassen bei Raumtemperatur.
In Röhrchen werden daraufhin jeweils 0,2 ml Testthrombin dieser streptokinaseaktivierten Euglobulin Lösung pipettiert, mit 0,2 ml Test-Thrombin-Lösung (60 NIH-Einheiten/ml Aqua dest.) und 1,0 ml einer 0,3%igen Rinderfibrinogenlösung (1 Teil I,6%ige Rinderfibrinogenlösung + 1 Teil Veronal-Acetat-Puffer pH 7,6) versetzt und so zur Gerinnung gebracht (durchschütteln).
Die Teströhrchen, in denen prompte Gerinnung von Rinder-Fibrinogen und Euglobulinlösung der zu untersuchenden Plasmaprobe eingetreten ist, bleiben bei 37° im Wasserbad völlig ruhig gestellt stehen.
Gegen einen dunklen Hintergrund (schwarzes Papier hinter Gerinnungsthermostat) beobachtet man den Beginn der Gerinnsel-Lyse an dem Auftreten und Aufsteigen kleiner Luftbläschen. Gestoppt wird die Zeit von der Überführung der Teströhrchen in das Wasserbad bis zum Aufsteigen der ersten Bläschen an die Oberfläche. Die gefundenen Zeiten werden auf eine Eichkurve bezogen, die durch abgestufte Verdünnung der aus Normalplasma isolierten und streptokinaseaktivierten Euglobulinfraktion erhalten wird.
Normalwerte: 160-190 sec, in den Konserven 217 ± 34 sec. (n=51)

Antifibrinolysin-Bestimmung: MARBET-Methode (nach BRÜSTER und PFITZNER 8).

Für die Bestimmung der AFL-Zeit wurde die fibrinolytische Rest-Aktivität gegenüber einem frisch hergestellten, Rinderplasmin ermittelt. Gleiche Mengen Testplasma aus dem Versuch werden mit diesem frisch hergestellten Rinderplasmin versetzt und 30 min im Wasserbad bei 37^{o} inkubiert. Während dieser Zeit ist das Rinderplasmin der Antiplasminaktivität im menschlichen Testplasma ausgesetzt. Die Bestandteile dieser Antiplasminaktivität wurden hier nicht näher differenziert, sie bestehen im wesentlichen aus dem Gehalt an $_2$ Makroglobulin, $_1$ Antitrypsin und Intermediär-Antitrypsin. Nach der Inkubation des Rinderplasmins mit menschlichem Plasma aus dem Versuch wird die verbliebene fibrinolytische Restaktivität gemessen. Die Werte werden in Minuten und Sec. angegeben, und können auf eine mit Normal-Plasma gewonnene Eichkurve (s. Abb. 2) bezogen werden.
Die Werte verhalten sich bis zu einem Grenzwert von 20 min linear, lange Zeiten entsprechen einer hohen Antiplasminaktivität, kurze Zeiten einer niedrigen.

Normalwerte: 3 - 5 min, in den Konserven 7 min 24 sec $\pm$ 5 min.

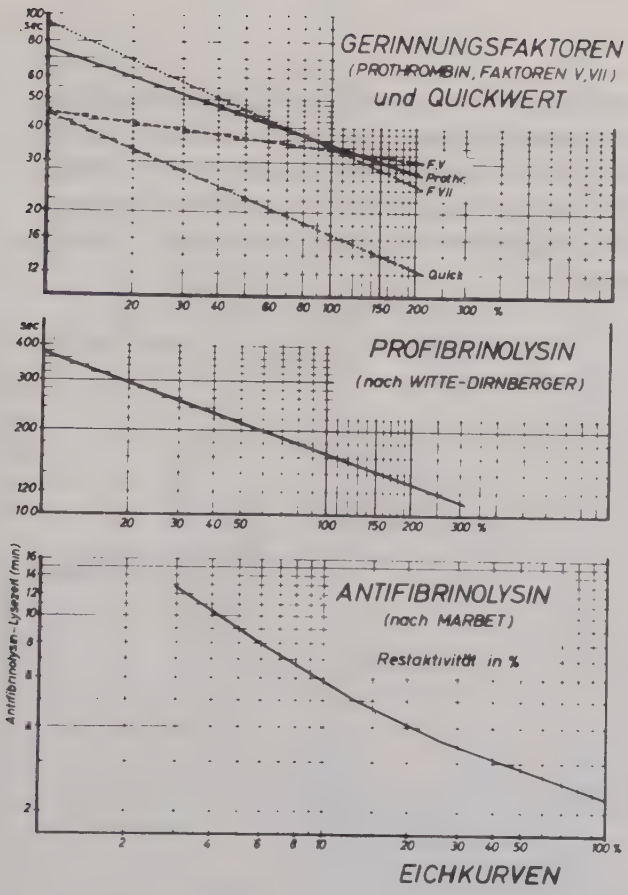

Abb. 2 Eichkurven für die untersuchten Plasmafaktoren (zit. nach HUKE 17)

Ergebnisse:

Die gefundenen Werte für die einzelnen Faktoren werden in tabellarischer Zusammenfassung (Tab. 2), sodann in graphischer Darstellung demonstriert. Für jeden Faktor werden die Einzelwerte und die sich daraus ergebende Mittelwertkurve, zudem die Mittelwerte mit der errechneten Standardabweichung gezeigt.

	ET_{I+II}	K_{vor}	K_{Mitte}	K_{Ende}	$K_{Kontrolle}$
Fibrinogen	353 ± 107,3 mg% n = 46	307 ± 134,5 mg% n = 31	234 ± 95,6 mg% n = 29	260 ± 73,8 mg% n = 32	323,4 ± 90,6 mg% n = 5
Prothrombin	33,2 ± 3,6'' n = 49	46,0 ± 8,0'' n = 31	38,3 ± 5,0'' n = 28	36,0 ± 5,2'' n = 30	42,0 ± 6,3'' n = 8
Proaccelerin	37,7 ± 2,4'' n = 49	38,5 ± 4,3'' n = 29	40,4 ± 5,4'' n = 26	39,6 ± 3,7'' n = 28	37,0 ± 3,1'' n = 8
Proconvertin	35,2 ± 3,5'' n = 49	52,9 ± 12,9'' n = 28	40,9 ± 4,9'' n = 26	38,7 ± 4,7'' n = 27	43,4 ± 4,3'' n = 8
Profibrinolysin	217 ± 34'' n = 51	273 ± 64'' n = 30	223 ± 36,5'' n = 29	215 ± 33'' n = 32	246 ± 50'' n = 5
Antifibrinolysin	7'24'' ± 5' n = 49	6'16'' ± 3'01'' n = 32	6'39'' ± 4'05'' n = 28	6'19'' ± 4'56'' n = 31	5'59'' ± 1'45'' n = 9

Tab. Mittelwerte und Standardabweichung einzelner Plasmafaktoren bei der Austauschtransfusion (ET_{I+II} = Spenderkonserve; K_{vor} = kindliches Plasma vor dem Austausch; K_{Mitte} = kindliches Plasma während des Austausches; K_{Ende} = kindliches Plasma am Ende des Austausches; $K_{Kontrolle}$ = kindliches Plasma 24 oder mehr Stunden nach dem Austausch)

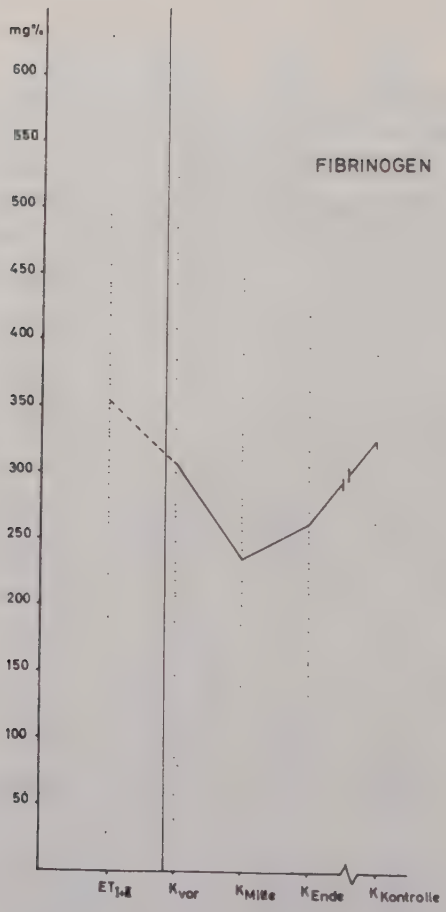

Abb. 3 Einzelwerte und Mittelwertkurve (Ind.s. Tab. 2)

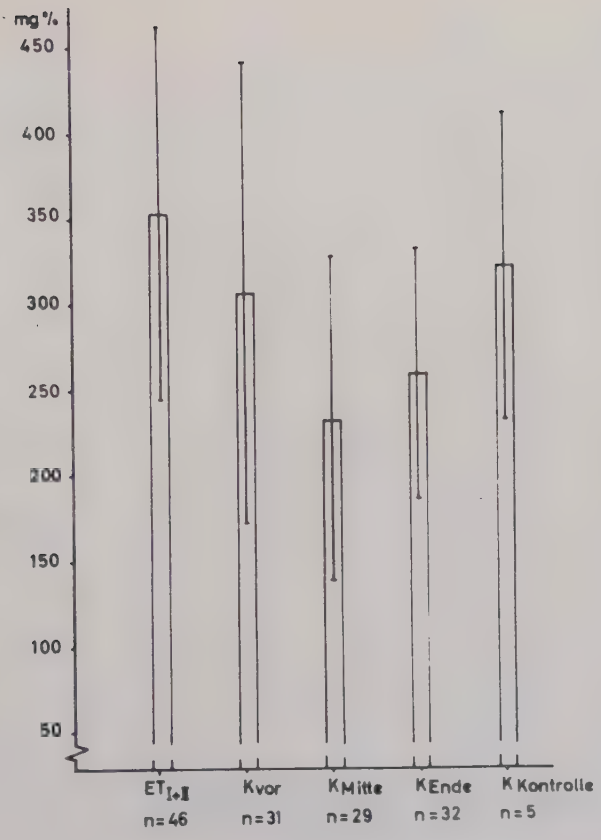

Abb. 4 Mittelwerte und Standardabweichung (Ind. s. Tab. 2)

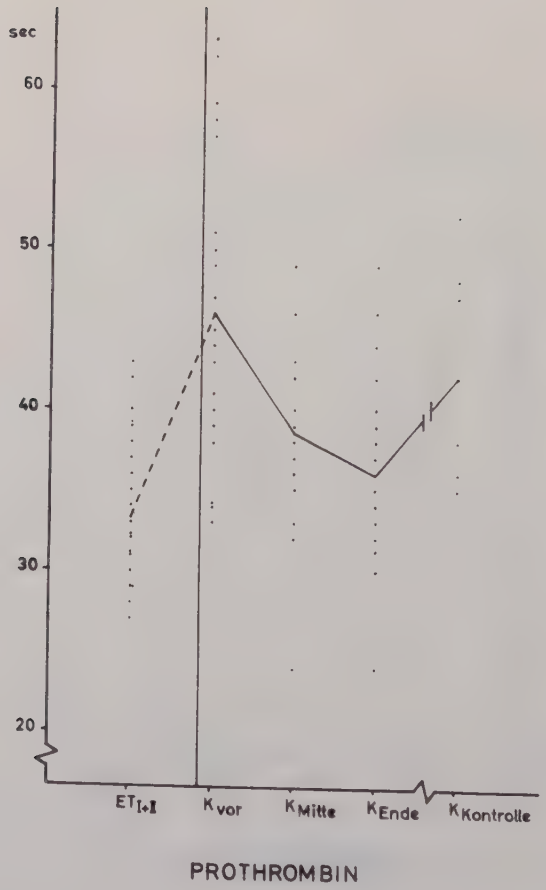

Abb. 5 Einzelwerte und Mittelwertkurve (Ind. s. Tab. 2)

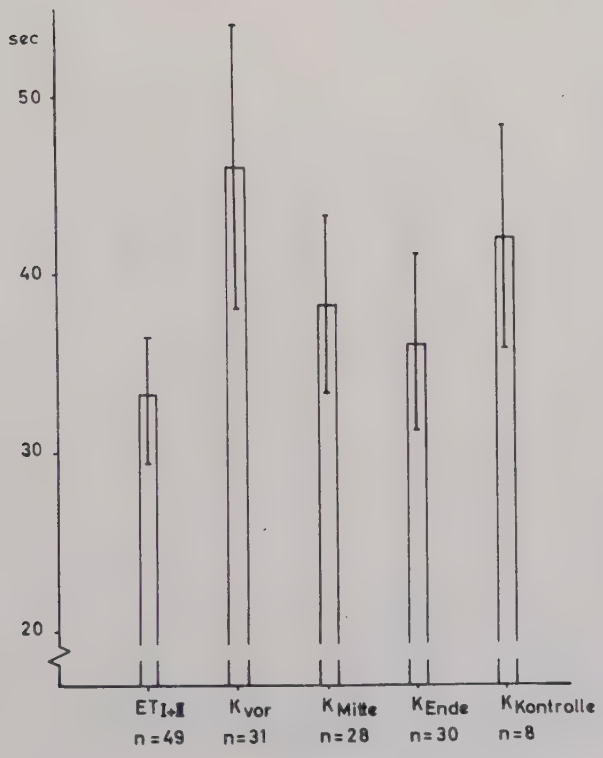

Abb. 6 Mittelwerte und Standartabweichung
(Ind. s. Tab. 2)

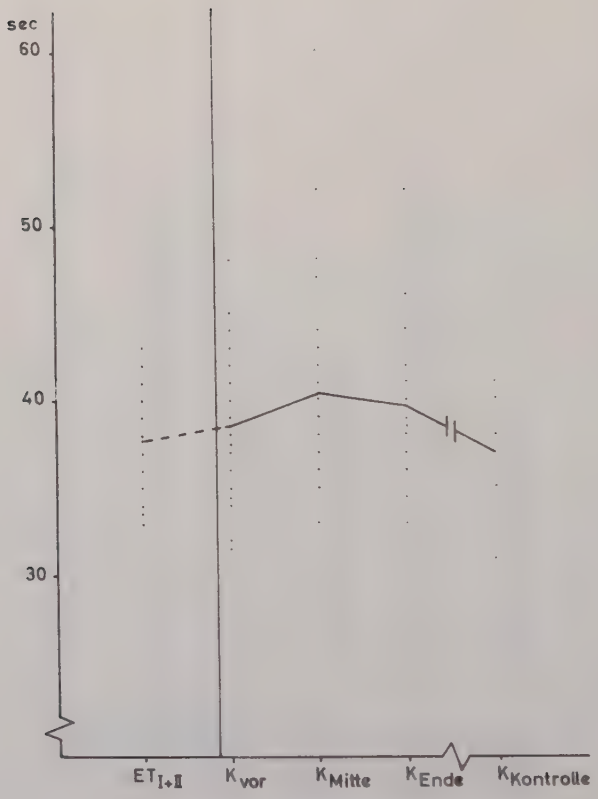

Abb. 7 Einzelwerte und Mittelwertkurve (Ind. s. Tab. 2)

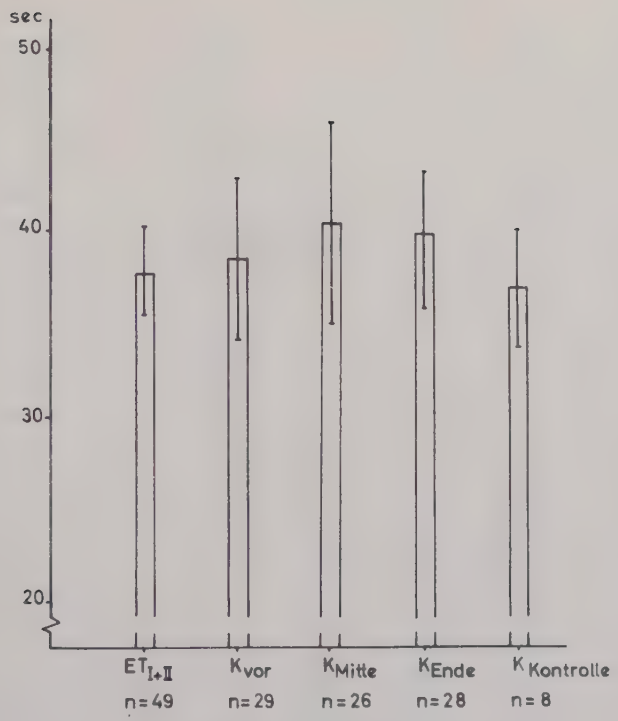

Abb. 8 Mittelwerte und Standardabweichung (Ind. s. Tab. 2)

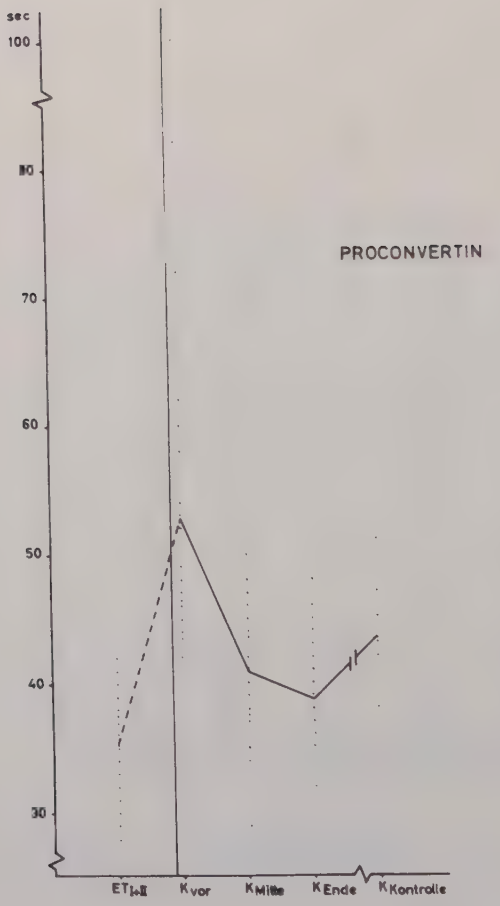

Abb. 9 Einzelwerte und Mittelwertkurve
(Ind. s. Tab. 2)

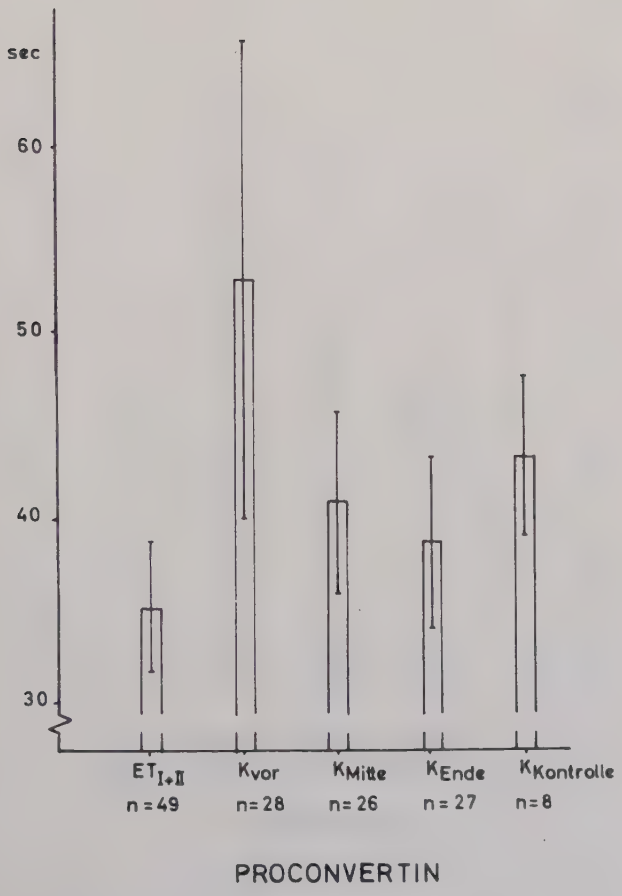

Abb. 10 Mittelwerte und Standardabweichung
(Ind. s. Tab. 2)

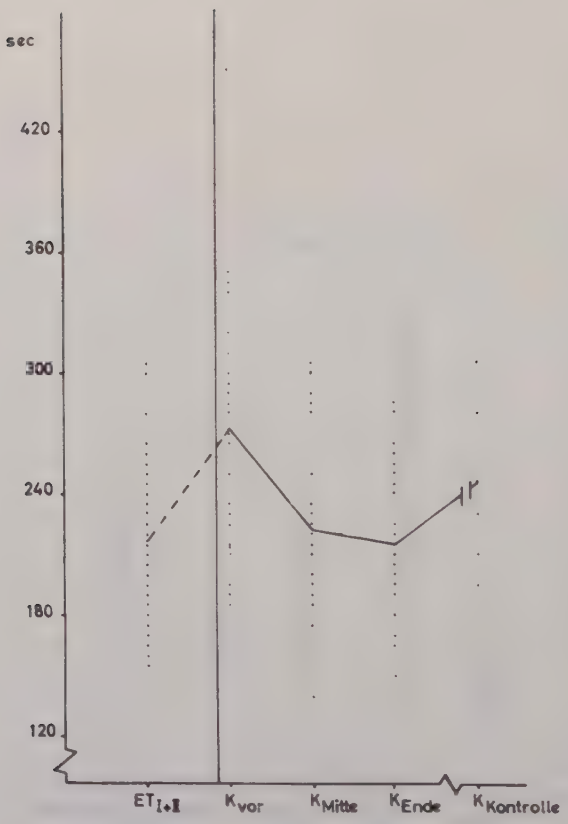

Abb. 11 Einzelwerte und Mittelwertkurve (Ind. s. Tab. 2)

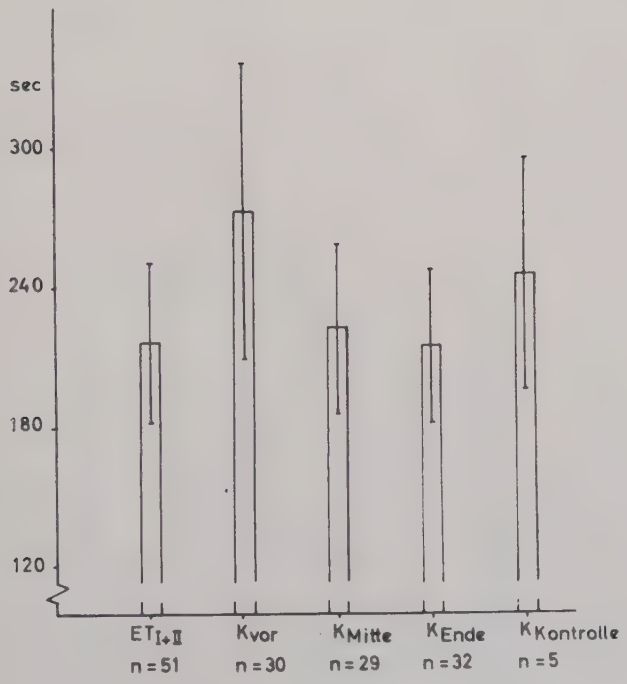

Abb. 12 Mittelwerte und Standardabweichung
(Ind. s. Tab. 2)

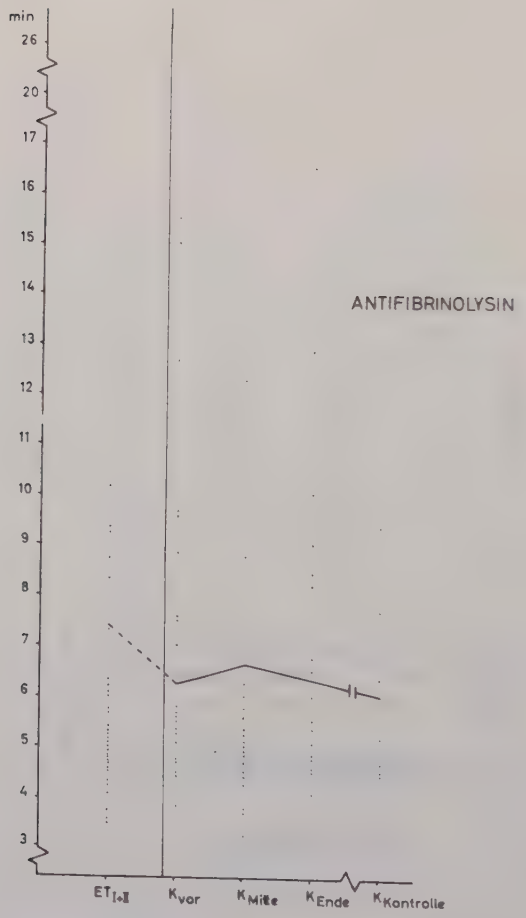

Abb. 13 Einzelwerte und Mittelwertkurve (Ind. s. Tab. 2)

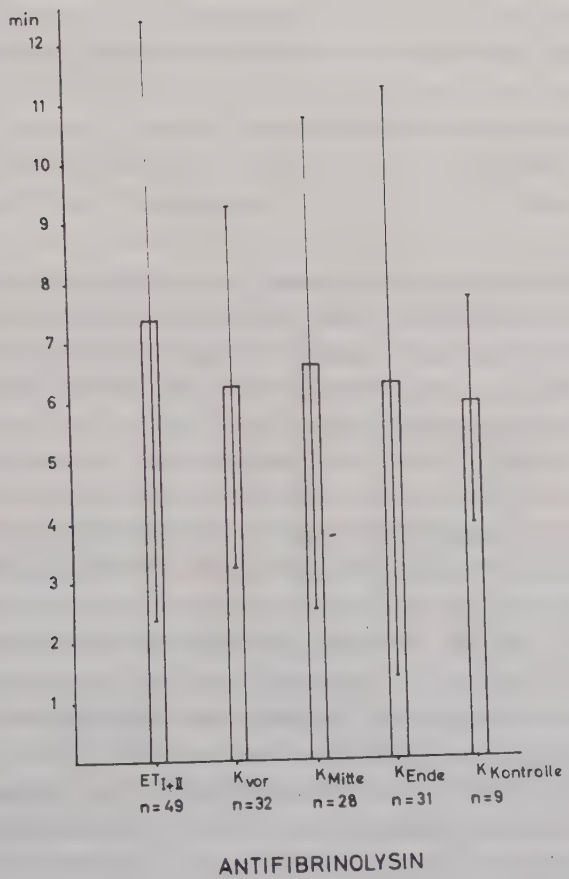

Abb. 14 Mittelwerte und Standartabweichung
(Ind. s. Tab. 2)

IV. Diskussion

Veränderungen der Hämostase beim Neugeborenen im Verlaufe und nach der AT können am ehesten dann richtig interpretiert werden, wenn man sich zuvor bei jedem einzelnen Parameter über folgende Fragen orientiert:

1. Welche Aktivität zeigt der Einzelfaktor physiologischerweise beim Neugeborenen?
2. Lassen sich anhand unseres Materials pathologische Veränderungen des Gerinnungs- bzw. Fibrinolysepotentials nachweisen, die für den mhn spezifisch sein können?
3. Inwieweit ändert sich die Aktivität des Einzelfaktors im konservierten Blut?

Fibrinogen

Über den Fibrinogenwert beim Neugeborenen liegen in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse vor. Nach BELLER (2) liegt der Wert an der unteren Grenze der für den Erwachsenen physiologischen Streubreite. Eine Erniedrigung fanden SCHWALM (35) und KÜNZER (22). Eine leichte Erhöhung wird von SCHILD (zit. nach HUKE, 17) nachgewiesen. Nach Bestimmungen von HUKE liegt der Fibrinogenwert im Nabelvenenplasma bei 300 mg%. Die von uns untersuchten Kinder boten mit Werten zwischen 272,5 und 441,5 mg% (MW 307 mg%) einen auch für den Erwachsenen normalen Spiegel. Für den mhn spezifische Veränderungen lassen sich also nicht erkennen. In der Blutkonserve nimmt die Menge des Fibrinogen nur wenig ab, und zwar nach 3 Tagen Lagerung um ca. 1/5, nach 3 Wochen um 1/3 und nach 22 Wochen um 2/3 des Ausgangswertes (REISSIGL, 32). Die von uns zur AT verwendeten Konserven enthielten Fibrinogen in der Menge von 245,7 bis 460,3 mg% (MW 353 mg%); ein Aktivitätsverlust ist somit nicht zu verzeichnen. Zur Deutung des von uns untersuchten Kontrollwertes muß erwähnt werden, daß die Verweildauer von Fibrinogen im Kreislauf 1 bis 2, maximal 2 bis 5 Tage beträgt (SCHMUTZLER, 37; BIERSTEDT, 7; de NICOLA, 27). In der Mitte der AT fanden wir eine Erniedrigung des Fibrinogenspiegels auf 76 %, am Ende der AT auf 84,7 % des Ausgangswertes. In der Kontrolluntersuchung war der Fibrinogenspiegel dagegen um 5,3 % höher als der Ausgangswert. Diesem Prozentsatz kommt bei der großen Streubreite unserer Einzelwerte statistisch keine Signifikanz zu. Der Fibrinogenspiegel sinkt somit während der AT kurzfristig ab, zeigt gegen Ende der AT ansteigende Tendenz und erreicht 24 Std. nach der AT wieder den Ausgangswert.

Prothrombin

Der Prothrombinwert ist im Nabelvenenplasma nach übereinstimmenden Angaben aus der Literatur stark erniedrigt (BELLER, 2; deNICOLA, 28; HUKE, 17; KÜNZER, 22) und sinkt am ersten Lebenstag weiter auf extrem niedrige Werte ab (BELLER, 2). Eine starke Erniedrigung auf im Mittel 43 % bei einer Schwankung von 28 - 77 % zeigte sich auch bei unserem Untersuchungsmaterial. Der mhn beeinflußt damit die ohnehin erniedrigte Prothrombinaktivität nicht. In der Blutkonserve ändert sich der Prothrombinspiegel geringgradig erst nach 3 Wochen Lagerung, nach 7 Wochen ist ein Aktivitätsverlust von 50 % zu verzeichnen, nach 16 Wochen schließlich ist Prothrombin in der Konserve nicht mehr nachweisbar. (REISSIGL, 32; SCHMUTZLER, 37).
In den von uns verwendeten Blutkonserven lag die Prothrombinaktivität bei 130 %, war somit nicht vermindert. Die Prothrombin- Verweildauer im Kreislauf beträgt nach de NICOLA (27 u. SCHMUTZLER (37) 2 bis 4 Tage, während nach Untersuchungen von HEENE (16) das von der Leber abgegebene Prothrombin nach 12 - 24 Stunden vollständig umgesetzt ist. Während der AT stieg die Prothrombinaktivität auf 72 % an, am Ende der AT auf den fast normalen Wert von 90 %.
24 oder mehr Stunden nach der AT verzeichneten wir ein Absinken des Prothrombinwertes auf im Mittel 56 %; das entspricht in etwa dem Ausgangswert. Von einem Prothrombinanstieg nach einer einfachen Bluttransfusion beim Erwachsenen berichtet MAURER (26), wobei nach seinen Untersuchungen der maximale Anstieg 1 Stunde nach der Transfusion erfolgte. Nach SCHMUTZLER (37) hält das Wirkungsoptimum für die Substitution von Faktor II immerhin 48 Std. an. Diese Ergebnisse sind wegen der verschiedenen Untersuchungsbedingungen natürlich nur mit Vorbehalt vergleichbar; es zeigt sich jedoch, daß auch beim Erwachsenen die Substitution nur relativ kurz andauert. Das Absinken des Prothrombinwertes 24 Stunden nach der AT stimmt überein mit der angegebenen Umsatzgeschwindigkeit des Prothrombin. Somit ist ein durch die AT bedingter kurzfristiger Anstieg der Prothrombinaktivität zwar eindeutig zu erkennen; dennoch scheint die für das Neugeborene physiologische extreme Erniedrigung des Faktor II-Spiegels am ersten Lebenstag (BELLER, 2) auch durch die AT nicht aufzuhalten zu sein.

Proaccelerin

Die Faktor V-Aktivität beim Neugeborenen ist nach BELLER(2) nur in Ausnahmefällen, nach NOSSEL (29) allgemein geringfügig erniedrigt. Demgegenüber findet HUKE (17) eine deutliche Verminderung auf 38 %. Eine Erniedrigung auf im Mittel 33 % fanden auch wir bei den von uns untersuchten Kindern. In Anlehnung an die Ergebnisse von HUKE (17) halten wir die von uns gefundenen Werte nicht für mhn-spezifisch. Die Halbwertszeit von Faktor V liegt zwischen 15 und 24 Stunden (SCHMUTZLER 37). Im Konservenblut sinkt der Proacceleringehalt bereits nach 24 Stunden Lagerungszeit erheblich ab (THIES und BOECKER 38; EGLI 11); nach REISSIGL (32) bleibt die Faktor V - Aktivität immerhin 3 Tage erhalten, danach jedoch ist eine stetige Aktivitätsminderung zu verzeichnen; nach 16 Wochen ist Proaccelerin in der Blutkonserve nicht mehr nachweisbar. Ein Aktivitätsverlust auf im Mittel 40 % war ebenfalls in unseren Blutkonserven zu verzeichnen, sodaß auch wir zu der Ansicht neigen, daß der Faktor V stark lagerungslabil ist. Eine Erniedrigung des Ausgangswertes ergab sich bei der Kontrolle während und am Ende der AT, ein Anstieg auf 47 % 24 Stunden nach der AT. THIES und BOECKER (38), sowie SCHMUTZLER (37) konnten nachweisen, daß Konservenblut zur Substitutionstherapie bei Faktor V - Mangel ungeeignet ist. Es ist zu vermuten, daß der Anstieg auf im Mittel 47 % beim Neugeborenen vom 1. Lebenstag an physiologisch ist. Entsprechende Untersuchungen sind uns allerdings nicht bekannt. Immerhin ist aus unseren Ergebnissen abzulesen, daß von der AT keinesfalls eine Aktivitätssteigerung von Proaccelerin zu erwarten ist.

Proconvertin

Beim Neugeborenen findet man normalerweise eine Verminderung des Faktor VII - Spiegels (BELLER 2, de NICOLA 28, KOLLER und HELD 21, HUKE 17); ein Anstieg der Faktor VII - Aktivität ist erst vom 5. Lebenstag an zu erwarten. Bei den von uns untersuchten Neugeborenen fand sich ein Faktor VII - Mangel von im Mittel 37 %, sodaß auch hier der mhn keine spezifischen Veränderungen hervorzurufen scheint. Im Konservenblut ist Proconvertin lagerungsstabil (REISSIGL 32, SCHMUTZLER 37), so boten auch die von uns verwendeten Konserven eine Aktivität von 100 %. Durch die AT war mit 67 % während und 75 % am Ende der AT erwartungsgemäß eine deutliche Aktivitätssteigerung zu erreichen. 24 Stunden nach der AT sank der Wert wieder auf 58 % ab, lag damit jedoch um 20 % höher als der Ausgangswert.

Die Halbwertszeit für Faktor VII beträgt 5 Stunden; das Wirkungsoptimum bei Faktor VII - Substitution hält kürzer als 48 Stunden an (SCHMUTZLER 37). Proconvertin scheint im Vergleich mit den anderen von uns untersuchten Faktoren insofern besondere Beachtung zu verdienen, als seine Aktivität nach der AT länger anhält, als nach der Halbwertszeit zu erwarten ist. Ob nun entgegen den Untersuchungsergebnissen von BELLER(2) schon physiologischerweise ein Anstieg der Faktor VII - Aktivität in den ersten Lebenstagen erfolgt, oder ob durch die bei der AT erfolgte Substitution möglicherweise eine Aktivierung des Faktor VII - Potentials beim Neugeborenen zu erreichen ist, kann nach unseren Ergebnissen nicht entschieden werden.

Profibrinolysin

Die PFL - Zeit ist beim Neugeborenen normalerweise stark verlängert d.h. der PFL - Gehalt ist vermindert (BRÜSTER und PFITZNER 8, HUKE 17, KÜNZER 22), ein leichter Anstieg ist erst vom 10. Lebenstag an zu erwarten (BRÜSTER und PFITZNER 8). Die Ursache dafür liegt möglicherweise einmal in einer reinen Produktionsschwäche, zum anderen in einem erhöhten PFL - Verbrauch, der an der im Neugeborenen - TEG häufiger auftretenden Spontanfibrinolyse erkennbar ist. (BRÜSTER und PFITZNER 8, BELLER 2). Diese Befunde gelten ebenfalls für Neugeborene mit M h n : Die von uns gefundene PFL - Zeit weist mit im Mittel 273'' ebenfalls auf einen starken PFL - Mangel hin. Über das Verhalten von PFL im Konservenblut ist bisher nach REISSIGL 32 nichts eindeutiges bekannt; von KAULLA 18 vermutet allerdings, PFL sei ohne wesentlichen Aktivitätsverlust gut lagerungsfähig; diese Annahme wird von FEARNLEY 13 bestätigt. Letzterer glaubt zudem, die PFL - Aktivität indirekt am Fibrinogengehalt ablesen zu können, und zwar gehe eine hohe Fibrinogenkonzentration mit hohen PFL - Werten einher. Diesen Befund können wir weder am Konservenblut noch beim Neugeborenen bestätigen. Der PFL - Spiegel in dem von uns verwendeten Blut ist bei normalem Fibrinogenwert auf fast die Hälfte der Norm vermindert. Auch das von uns untersuchte Neugeborenenplasma zeigt einen deutlich verminderten PFL - Gehalt, während die Fibrinogenwerte durchaus normal sind. Während und gegen Ende der AT stieg die PFL - Aktivität leicht an, der Kontrollwert nach 24 Stunden war in etwa so hoch wie der Ausgangswert. Auch hier erbringt die AT somit nur einen kurzfristigen Anstieg der PFL - Konzentration, vermag dagegen die normalerweise am 10. Tag zu erwartende Aktivitätssteigerung nicht zu beschleunigen.

Antifibrinolysin

AFL ist kein einheitlicher Faktor, sondern ein Sammelbegriff für wahrscheinlich 3 Fibrinolyse - Inhibitoren: das α_2- Makroglobulin, das α_1- Antitrypsin sowie das Intermediärantitrypsin. In der vorliegenden Untersuchung ist die Gesamtaktivität dieser Faktoren erfaßt. Im Nabelvenenplasma (HUKE 17) und sowohl beim Neugeborenen als auch beim Säugling (BRÜSTER und PFITZNER 8, KÜNZER 22) zeigt sich eine deutliche Vermehrung des AFL - Wertes. Der mhn erbringt keine Änderung dieser Befunde: Die von uns untersuchten Neugeborenen boten mit im Mittel 9,2 % Restaktivität, entsprechend 90,8 % Hemmung der Standardfibrinolyse einen erhöhten AFL - Gehalt im Plasma. Über Aktivitätsänderungen von AFL in der Blutkonserve liegen nach REISSIGL 32 keine Untersuchungen vor. Die Werte in den von uns verwendeten Blutkonserven sind mit im Mittel 6,5 % Restaktivität entsprechend 93,5 % Hemmung der Standardfibrinolyse erhöht, wobei wir allerdings einschränkend auf die geringe Anzahl und die große Streubreite unserer Einzelwerte aufmerksam machen. Die AT bewirkte weder zu Beginn, noch am Ende oder 24 Stunden nach ihrer Ausführung eine wesentliche Änderung dieses Befundes.

Zusammenfassung der Linzeluntersuchungen

Es zeigte sich, daß das für das gesunde Neugeborene spezifische Gerinnungs- und Fibrinolysepotential auch für das an mhn erkrankte Kind gilt. Die einzelnen Gerinnungsfaktoren - ausgenommen Fibrinogen - sind erniedrigt, das fibrinolytische Potential ist vermindert, Für die Faktoren V und VII konnte BELLER (2) nachweisen, daß ihre Verminderung auf einer echten Bildungsschwäche beruht. Er folgert daraus, daß das Neugeborene seine Gerinnungsfaktoren nicht von der Mutter übernimmt, sondern von Anfang an selber produziert. Diese Produktion sei allerdings unvollständig auf Grund einer passageren Insuffizienz von Leber und RES. Ob diese Leberinsuffizienz durch den mhn länger und tiefgreifender anhält, insofern als sich das Gerinnungspotential später oder vielleicht nur unvollständig normalisiert, kann nach unseren Untersuchungen nicht entschieden werden. Trotz Verminderung der Gerinnungsfaktoren zeigt jedoch das Neugeborene keine Blutungsneigung. Einerseits ist kompensatorisch durch Verminderung der PFL- und Steigerung der AFL - Aktivität das fibrinolytische Potential verringert; andererseits ist im Nabelvenenplasma - TEG eine deutliche Hyperkoagulabilität nachweisbar (HUKE, 17). Wodurch dieses für das Neugeborene spezifische und offenbar funktionstüchtige Gleichgewicht aufrechterhalten wird, ist boslang nicht restlos geklärt. Uns interessiert in erster Linie, ob und inwieweit dieses Gleichgewicht durch die AT beeinflußt oder gar gestört wird. Blutungen traten als Komplikation der AT bei den von uns untersuchten Neugeborenen nicht auf. Über derartige Zwischenfälle wird auch von anderen Autoren (KEUTH, 20; WIENER und WEXLER, 40), die ein größeres Zahlenmaterial überblicken, nichts berichtet. Anhand der vorliegenden Ergebnisse läßt sich nun zeigen, daß eine erhöhte Blutungsbereitschaft während der AT nicht zu erwarten ist. Die kritische Grenze des Fibrinogenwertes liegt erst bei 60 mg% (SCHMUTZLER, 37), während sich in unseren Untersuchungen eine Erniedrigung auf im Mittel nur 234mg% fand. Die Faktoren V und VII zeigten eine kurzfristig erhöhte Aktivität. Blutungen sind jedoch auch bei dem erniedrigten Ausgangswert nicht zu erwarten, da zur Blutstillung ein Faktor-V.-Spiegel von 10 - 20 % ausreicht (SCHMUTZLER, 37). Die PFL - Zeit war zwar unter der AT etwas kürzer als zuvor, erreichte jedoch niemals den Normalwert. Das Gleichgewicht blieb somit insgesamt erhalten, war höchstens kurzfristig in Richtung des für den Erwachsenen normalen Niveaus verschoben. Die Kontrollwerte 24 oder mehr Stunden nach der AT sind in etwa so hoch wie die Normalwerte.

Insgesamt ergibt sich also, daß das Gleichgewicht zwischen plasmatischer Hämostase und Fibrinolyse durch den mhn nicht wesentlich beeinflußt wird, daß es sich während der AT dem Erwachsenen- bzw. Spenderniveau nähert, es jedoch nicht erreicht und schließlich wieder bald nach der AT die für das Neugeborene spezifischen Charakteristika aufweist. Damit unterscheidet sich die Wirkung der AT auf die Hämostase beim Neugeborenen grundlegend von der der einfachen Transfusion beim Erwachsenen: Der Anstieg der Gerinnungsfaktoren nach einfacher Bluttransfusion ist beim Erwachsenen höher, als mengenmäßig angenommen werden kann (BENZER, 3). Während man beim Erwachsenen somit möglicherweise durch die Transfusion eine geringradige Stimulierung des Gerinnungspotentials erzielen kann, reagiert das Neugeborene völlig passiv: Die Dauer der Substitution einzelner Faktoren ist ganz und gar abhängig von der Lagerungsstabilität des Einzelfaktors in der Blutkonserve, sowie von seiner Umsatzgeschwindigkeit im Kreislauf.
Diese größere Toleranzbreite ist wohl durch das noch nicht zu voller Funktion ausgereifte RES und die Unreife der Neugeborenen Leber zu erklären, die noch nicht so differenzieren kann, wie die reife Leber des gesunden Erwachsenen.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen nun allerdings nur eine Orientierung über die durch die AT bedingten Hämostase - Veränderungen zu, da die Streubreite der Einzelwerte außerordentlich groß ist. Das wird besonders deutlich bei der Demonstration eines Einzelfalles: Die Konzentration der einzelnen Plasmafaktoren wurde während der AT häufiger als sonst, insgesamt 10 mal, untersucht. Die Einzelwerte werden mit der für den jeweiligen Faktor gefundenen Mittelwertkurve verglichen.

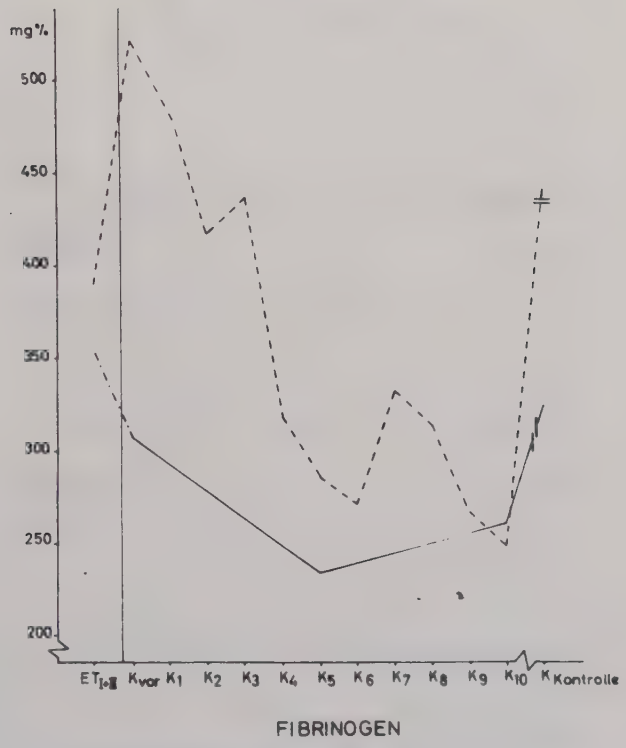

Abb. 15 Einzelverlauf (Gestrichelte Linie) und Mittelwertkurve (durchgezogene Linie) ‡ Index s. Tab. 2)

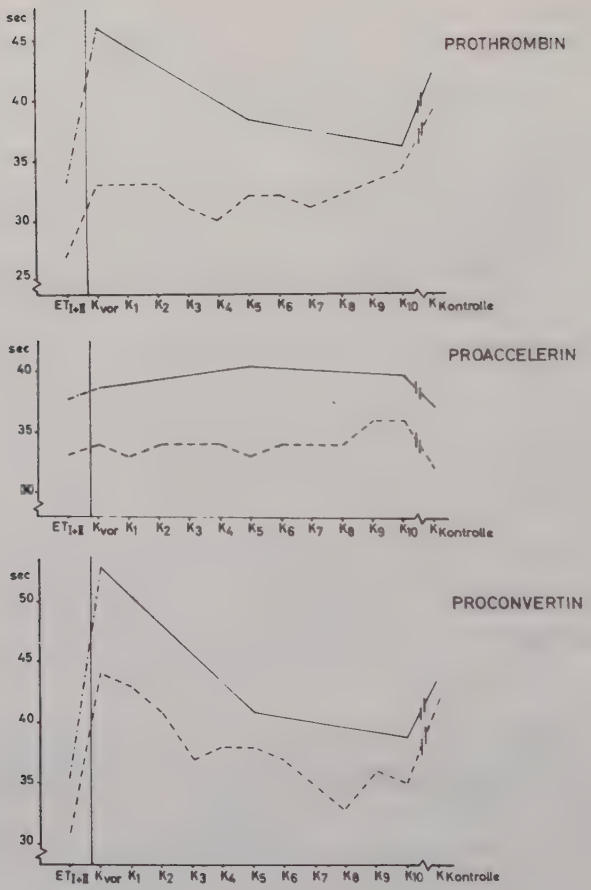

Abb. 16 Einzelverlauf (Gestrichelte Linie) und Mittelwertkurve (durchgezogene Linie) (Index s. Tab. 2)

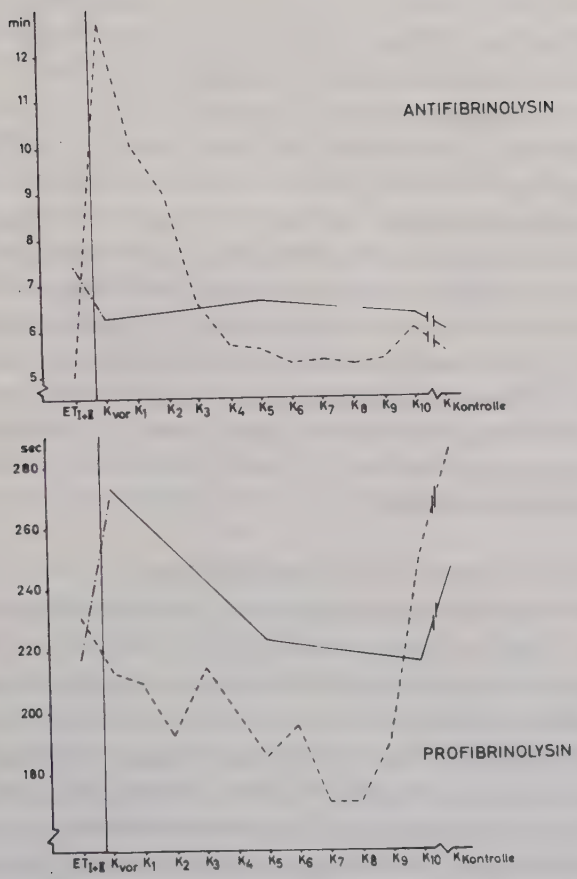

Abb. 17 Einzelverlauf (Gestrichelte Linie) und Mittelwertkurve (durchgezogene Linie) (Index s. Tab. 2)

Es ergibt sich, daß die vorliegenden Ergebnisse hauptsächlich Orientierungswert besitzen. Durch unterschiedliche Zeiten zwischen Abnahme des zu untersuchenden Blutes und der Untersuchung ergeben sich keine wesentlichen Fehler (LUDWIG, 24). Einschränkungen müssen vielmehr deswegen gemacht werden, weil die Variationsbreite der Untersuchungsbedingungen zu groß ist. (Tab. 1). Nachdem aber im Vorangegangenen die Tendenz aufgezeigt wurde, die das hämostatische und fibrinolytische Potential des Neugeborenen während und nach der AT hat, kann man nunmehr Kriterien für Einzeluntersuchungen angeben, die genauere Daten liefern. Die in Tab. 1 aufgeführten Untersuchungsbedingungen müssen getrennt voneinander gestellt werden. Zur Beurteilung der Leberfunktion ist die zusätzliche Untersuchung der Fermentaktivität (SGOT; SGPT) und die Anfertigung der Elektrophorese anzuraten. Auch scheint es notwendig, die Einzelfaktoren der Hämostase in kürzeren Abständen und über einen längeren Zeitraum vor allem nach Abschluß der AT zu kontrollieren, wobei man das TEG mit einbeziehen wird.

Es ist also notwendig, Kollektive aufzustellen, die ein möglichst ähnliches Potential der Hämostase und Fibrinolyse zeigen. Erst dann ist es möglich zu entscheiden, inwieweit das Neugeborene in Abhängigkeit von seiner Reife und der durch den mhn gesetzten Schädigung die AT toleriert. Als Konsequenz für die Klinik ergibt sich, ob man bei der AT weiterhin lediglich die Erythrozyten-Substitution beachtet, oder ob von Seiten der Gerinnung Probleme zu erwarten sind, deren Kenntnis eine gezielte Prophylaxe erfordert. Wie schon ausgeführt, scheint das Gleichgewicht zwischen plasmatischer Hämostase und Fibrinolyse durch die AT nicht gestört zu werden, wenngleich es sich in toto in seinem Niveau relativ kurzfristig ändert. Der hier nur angeschnittene Problemkreis bedarf weiterer eingehender Untersuchungen.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, inwieweit sich bei der AT, die an Neugeborenen mit mhn durchgeführt wurde, das Gerinnungs- bzw. Fibrinolysepotential verändert.
Zunächst wird ein Überblick gegeben über die Pathogenese, des mhn sowie Indikation und Technik der AT. Geprüft wurde die Aktivität von folgenden Faktoren: Fibrinogen, Prothrombin, Proaccelerin, Proconvertin, Profibrinolysin und Antifibrinolysin. Untersucht wurde das Plasma des Konservenblutes sowie das Neugeborenen - Plasma vor, während, unmittelbar am Ende und schließlich ca. 24 Stunden nach der AT.
Die Ausgangswerte beim Neugeborenen werden mit den in der Literatur aufgezeigten Ergebnissen verglichen.
Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich eine relativ große Streubreite der Einzelwerte. Diese Tatsache wird damit begründet, daß das Untersuchungsgut zu wenig einheitlich war. Die Ergebnisse dienen somit hauptsächlich zur Orientierung.

Der mhn scheint die Hämostase nicht wesentlich zu beeinflussen. Durch die AT wird das Gleichgewicht zwischen Hämostase und Fibrinolyse nicht gestört; es verschiebt sich allerdings kurzfristig in Richtung des Spenderniveaus, um sich dann in der Kontrolluntersuchung wieder dem Ausgangswert zu nähern.
Für die Klinik ergibt sich, daß bei der AT Komplikationen von Seiten der Hämostase und Fibrinolyse wahrscheinlich nicht zu erwarten sind. Nachdem die Ergebnisse jedoch nur orientierend sind, werden gezieltere Untersuchungen vorgeschlagen, die die aufgeworfenen Fragen endgültig beantworten könnten.

VI. Anhang

Kasuistik

K. Gertraud geb. 13.12.38 (ORh +) Geb.-Buch-Nr. 743

Anamnese: Zwei vorausgegangene, glatte Geburten
Kein Abort.

Jetzige Schwangerschaft: LR 26.7.64 ET 2.5.65 III. Grav.
Hämolysine gegen A-Ery stark positiv.

Geburtsverlauf: Dauer 5 Std. 5 Min., Einleitung, Spontangeburt 26.4.65

Kind: 3700 g, 52 cm, Abgar: 9, Knabe, (ARh +)

Indikation zum Austausch: ABO-Inkompabilität.

Bilirubin: 1. Tag 5,4 mg%, 6 mg%, Blutaustausch, 2,4 mg%
2. Tag 5,o mg%, 3. Tag 10,1 mg%, 4. Tag 12,1 mg%
5. Tag 9,4 mg%, 6. Tag 6,9 mg%.

S. Sonja geb. 1938, (ARh +) Geb.-Buch-Nr. 445

Anamnese:

Jetzige Schwangerschaft: I grav. LR 8.6.64 ET 15.3.65

Geburtsverlauf: Dauer 8 Std. 30 Min., Spontangeburt 14.3.65

Kind: 3060 g, 52 cm, Abgar: 10, Knabe, (Arh -)

Indikation zum Austausch: Hyperbilirubinaemie

Bilirubin: 1. Tag 14,2 mg%, 1. Austausch, 2. Tag 14,6 mg%
3. Tag 17,2 mg%, 18,6 mg%, 4. Tag 23,9 mg%,
2. Blutaustausch = nicht protokolliert, 5,28 mg%,
5. Tag 10,5 mg%, 6. Tag 9,6 mg%.

Sch. Elisabeth geb. 16.9.22, (Arh -), Geb.-Buch-Nr. 2100

Anamnese: Zwei glatte Spontangeburten, ein stark ikterisches Kind am 2. Tag p.p. gestorben. Ein Abortus.

Jetzige Schwangerschaft: V. Grav., IV. para, LR 21.3.64 ET 26.12.64
Rh-Antikörper-Titer gleichbleibend.

Geburtsverlauf: Dauer 3 Std. 18 Min., Einleitung 36. SSW.
Spontangeburt. 24.11.64

Kind: 3000 g, 50 cm, Abgar: 8, Knabe, (ORh +)

Indikation zum Austausch: Rh-Inkompabilität, positiver Coombstest

Bilirubin: 1. Tag 4,6 mg%, Blutaustausch, 2 mg%, 2. Tag 5,9 mg%
3. Tag 10,2 mg%, 4. Tag 13,8 mg%, 7. Tag 17,5 mg%
8. Tag 14,5 mg%.

St. Inge geb. 31.12.39, (ORh +) Geb.-Buch-Nr. 1960
Anamnese: unauff.
Jetzige Schwangerschaft: I. Grav. LR Ende Febr. ET Anf. Dez.
Geburtsverlauf: Dauer 8 Std. 50 Min., Spontangeburt. 1.11.64
Kind: 3540 g, 50 cm, Mädchen, (B Rh +)
Indikation zum Austausch: Hyperbilirubinaemie, später ABO-Inkompabilität festgestellt.
Bilirubin: 1.Tag 14,9 mg%, 2. Tag 16,9 mg%, Austausch, 4,5 mg%, 3.Tag 16,2 mg%, 4. Tag 17,2 mg%, 5. Tag 13,5 mg%.

St. Maria-Erna, geb. 10.4.36, (ARh -) Geb.-Buch-Nr. 1916
Anamnese: 1 Spontangeburt, 1 Spontangeburt mit Blutaustausch wegen Rh-Inkompabilität.
Jetzige Schwangerschaft: III. Grav. LR 9.2.64 ET 16.11.64 Erbrechen, Oedeme.
Geburtsverlauf: Dauer 3 Std. 25 Min., Einleitung 36. SSW Spontangeburt am 28.10.64.
Kind: 3210 g, 50 cm Abgar: 10, Knabe, (ARh +)
Indikation zum Austausch: Positiver Coombstest, Rh-Inkompabilität.
Bilirubin: 1. Tag 3,9 mg%, 1. Blutaustausch, 1,6 mg%, 4. Tag 19,6 mg% 2. Blutaustausch, 4,63 mg%, 5. Tag 14,27 mg%, 6. Tag 13,9 mg%, 12,2 mg%, 8. Tag 8,6 mg%, 10.Tag 4,omg%.

S. Maria geb. 16.2.40, (ORh +) Geb.-Buch-Nr. 1240
Anamnese: 1 Spontangeburt.
Jetzige Schwangerschaft: II. Grav. LR 3.10.63 ET 10.7.64
Geburtsverlauf: Dauer 5 Std., Spontangeburt am 11.7.64, Steisslage.
Kind: 4040 g, 54 cm, Knabe, (ARh -)
Indikation zum Austausch: ABO-Inkompabilität, Hyperbilirubinaemie.
Bilirubin: 2. Tag 17,2 mg%, 18,9 mg%, Blutaustausch, 6,4 mg%, 3. Tag 14,8 mg%, 13,4 mg%, 4. Tag 13,8 mg%, 6. Tag 12,6 mg%.

K. Fanni geb. 28.1.38, (ARh +) Geb.-Buch-Nr. 341 PP
Anamnese: unauff.
Jetzige Schwangerschaft: I. Grav. LR 8.11.63 ET 13.8.64
Hyperemesis, (2 x stationär), Oedeme, Varizen.
Geburtsverlauf: Dauer 8 Std. 55 Min., Vacuumextraktion 23.7.64.
Kind: 3300 g, 51 cm, leicht blau asphyktisch, Knabe, (ARh +)
Indikation zum Austausch: Hyperbilirubinaemie.
Bilirubin: 6. Tag 25,2 mg%, 1. Blutaustausch, 9,4 mg%, 7. Tag 22,0 mg%, 2. Blutaustausch, 12,4 mg%, 8. Tag 19,4 mg%, 16,5 mg%, 9. Tag 13,1 mg%.

St. Berta geb. 15.4.30, (ORh -) Geb.-Buch-Nr. 344 pp
Anamnese: 1 Spontangeburt.
Jetzige Schwangerschaft: II. Grav. LR 29.10.63 ET 5.8.64
Geburtsverkauf: Dauer 2 Std. 45 Min., Spontangeburt am 25.7.64
Kind: 3400 g, 49 cm, Knabe, (ORh +)
Indikation zum Austausch: Hyperbilirubinaemie, Rh-Mikro-Antikörper, Coombstest negativ festgestellt.
Bilirubin: 2. Tag 9,0 mg%, 11,2 mg%, 3. Tag 15,7 mg%, 1. Blutaustausch, 4. Tag 11,o mg%, 6. Tag 7,8 mg%, 8. Tag 1,9 mg%, am 13. Tag Blutbildverschlechterung, Transfusion von 40 ccm Blut.

M. Margarethe geb. 2.6.33, (A_2 rh-) Geb.-Buch-Nr. 59 pp
Anamnese: 1 glatte Spontangeburt, 2 Spontangeburten mit nachfolgendem Blutaustausch bei Rh-Inkompabilität, hoher AK-Titer.
Jetzige Schwangerschaft: IV. Grav. LR 26.5.64 ET 1.3.65
Ansteigende und langsam wieder abfallende Rh-AK-Titer.
Geburtsverlauf: Dauer 7 Std., Einleitung 37. SSW, Spontangeburt am 5.2.65
Kind: 2900 g, 48 cm, leichte Cyanose, Mädchen, (ARh +)

Indikation zum Austausch: Positiver Coombstest, positive AK bei Rh-Inkompabilität.

Bilirubin: 1. Tag 3,9 mg%, 1. Blutaustausch, 5,6 mg%, 3. Tag 16,5 mg% 2. Blutaustausch, 9,8 mg%, 4. Tag 18,0 mg%, 5. Tag 18,4mg% 17,8 mg%, 11,2 mg%.
(Es wurden hier jeweils nur 550 ccm bzw. 450 ccm ausgetauscht.)

L. Katharina geb. 30.8.37, (A_2rh -) Geb.-Buch-Nr. 2224

Anamnese: 1 vorausgegangener Abort - Mens III, 1 Spontangeburt Mens VIII, Kind nach 1 Std. gestorben.

Jetzige Schwangerschaft: III. Grav. LR 27.3.64 ET 11.1.65
Positive Rh-Antikörper, nach Resochin-Behandlung absteigender AK-Titer.

Geburtsverlauf: Dauer 4 Std. 12 Min., Einleitung 37. SSW, Speculumgeburt am 16.12.64.

Kind: 2470 g, 45,5 cm, 45,5 cm, Mädchen, (ARh +)

Indikation zum Austausch: Positiver Coombstest, positive Antikörper, Rh-Inkompabilität.

Bilirubin: nicht protokolliert, 2. Tag Blutaustausch.

F. Gisela geb. 7.5.33, (ORh +) Geb.-Buch-Nr. 47 pp

Anamnese: Zwei vorausgegangene, glatte Spontangeburten.

Jetzige Schwangerschaft: III. Grav. LR 29.4.64 ET 1.2.65

Geburtsverlauf: Dauer 5 Std. 10 Min., Sptontangeburt am 1.2.65

Kind: 3500 g, 50 cm, Mädchen, (ARh +)

Indikation zum Austausch: Hyperbilirubinaemie, ABO-Inkompabilität

Bilirubin: 2. Tag 16,5 mg%, Blutaustausch, 6,7 mg%, 3. Tag 12,4 mg%, 4. Tag 10,6 mg%, 5. Tag 9,2 mg%.

W. Elfriede geb. 9.8.39, (ORh +) Geb.-Buch-Nr. 220 pp
Anamnese: Zwei vorausgegangene, glatte Spontangeburten.
Jetzige Schwangerschaft: III. Grav. LR 29.7.64 ET 5.5.65
Geburtsverlauf: Dauer 4 Std. 20 Min., Spontangeburt am 13.5.65
Kind: 3150 g, 52 cm, Abgar: 9, Mädchen, (BRh +)
Indikation zum Austausch: Hyperbilirubinaemie, ABO-Inkompabilität.
Bilirubin: 2. Tag 20,4 mg%, Blutaustausch, 5,3 mg%, 3. Tag 10,8 mg%.

L. Ilse geb. 16.5.35, (BRh -) Geb.Buch-Nr. 58 pp
Anamnese: 1 vorausgegangene, glatte Spontangeburt.
Jetzige Schwangerschaft: II. Grav. LR 7.5.64 ET 10.2.65
Hypertonie und Oedeme in der Spät-SS.
Geburtsverlauf: Dauer 4 Std. 40 Min., Spontangeburt am 5.2.65
Kind: 3880 g, 53 cm, Knabe, (ORh +)
Indikation zum Austausch: Rh-Inkompabilität, Positiver Coombstest.
Bilirubin: 1. Tag Blutaustausch, 1,8 mg%, 2. Tag 1,4 mg%.

L. Wilma geb. 13.8.28, (A_1BRh-) Geb.Buch-Nr. 81 pp
Anamnese: 1 glatte Spontangeburt, 1 Spontangeburt mit zweimaligem Blutaustausch, 1 Totgeburt Mens VII, 1 Abort Mens II-III.
Jetzige Schwangerschaft: V. Grav. LR 5.6.64 ET 13.3.65
Kreislaufstörungen, Oedeme, Varizen,
Steigende AK-Titer.
Geburtsverlauf: Dauer 2 Std., Einleitung 37. SSW, nach Blasensprung Spontangeburt am 16.2.65
Kind: 2950 g, 50 cm, Abgar: 10, Mädchen, (BRh +)
Indikation zum Austausch: Rh-Inkompabilität, Positiver Coombstest, Anaemie und Oedeme.
Bilirubin: 1. Tag Blutaustausch, 6,2 mg%, 2. Tag 6,5 mg%, 3. Tag 11,5 mg%, 4. Tag 13,1 mg%.

W. Maria geb. 16.4.40, (ORh -) Geb.-Buch-Nr. 95 pp
Anamnese: 1 Spontangeburt, 1 Einleitung in der 39. SSW bei Rh-Inkompabilität, beim Blutaustausch gestorben.
Jetzige Schwangerschaft: III. Grav. LR 9.6.64, ET 16.3.65
Positive Antikörper bei Rh-Inkompabilität.
Geburtsverlauf: Dauer Einleitung 37. SW, Spontangeburt am 24.2.65
Kind: 2950 g, 50 cm, Abgar: 7, Mädchen, (ORh +)
Indikation zum Austausch: Positiver Coombstest, Rh-Inkompabilität.
Bilirubin: 1. Tag 4,9 mg%, Blutaustausch, 3. Tag 11,5 mg%.

K. Frieda geb. 28.6.32, (ARh -) Geb.-Buch-Nr. 2052
Anamnese: 3 Spontangeburten, 1 Bluttransfusion beim 3. Kind mit Th-pos. Blut.
Jetzige Schwangerschaft: IV. Grav. LR 22.3.64 ET 29.12.64
In d. 34. Wo Hydramnion bei durch Bluttransfusion hervorgerufenen Antikörpern.
Rh-Antikörper ab 34. Wo positiv.
Geburtsverlauf: Dauer 1 Std. 40 Min., Spiegelgeburt am 14.11.64
Kind: 2440 g, 48 cm, Abgar: 8, Mädchen, (ORh +)
Indikation zum Austausch: Rh-Inkompatibilität, Positiver Coombstest.
Bilirubin: 1. Tag 7,4 mg%, 1. Austausch, 3,6 mg%, 9,7 mg%
10,3 mg%, 2. Tag 16,3 mg%, 2. Austausch, 10,5 mg%
3. Tag 14,2 mg%, 13,3 mg%

G. Ingrid geb. 7.8.40 (ARh -) Geb.-Buch-Nr. 483 pp

Anamnese: Seit dem 17. Lebensjahr Epilepsie. 1963 Geburt eines Knaben durch Vakuumextraktion wegen Epilepsie. Kind 3700 g, Rh-Pos., neg. Coombstest.

Jetzige Schwangerschaft: II para, LR 2.2.64, KB Ende Mai, ET 8.11.64 Abortbestrebungen, Übelkeit, Schlafstörungen. In der Spätschw. Hochdruck, tiefe Thrombophlebitis re U.-Schenkel. Positive Rh-Antikörper.

Geburtsverlauf: Dauer 3 Std. 40 Min. Spontangeburt am 13.10.64

Kind: 2500 g, 47 cm, Abgar: 8, Mädchen

Indikation zum Austausch: Rh-Inkompatibilität, Pos.Coombstest,

Bilirubin: 1. Tag 2,52 mg%, Austausch, 1,55 mg%, 3. Tag 9,1 mg% 4. Tag 10,2 mg%, 5. Tag 10,6 mg%.

E. Doris geb. 14.12.37 (ORh +) Geb.-Buch-Nr. 465 pp

Anamnese: Gelbsucht 1948

Jetzige Schwangerschaft: I para, LR 22.12.63, KB 1.5.64, ET 27.9.64 Erbrechen, Hochdruck.

Geburtsverlauf: Dauer 2 Std. 45 Min. Spontangeburt am 4.10.64

Kind: 3200 g, 50 cm, Abgar: 10, Knabe (ORh +)

Indikation zum Austausch: Hyperbilirubinämie.

Bilirubin: 4. Tag 13,4 mg%, 5. Tag 16,4 mg%, 18,3 mg%, Austausch, 3,8 mg%, 6. Tag 7,3 mg%, 7. Tag 3,76 mg%.

D. Erika geb. 19.3.39 (A_1rh -) Geb.-Buch-Nr. 409 pp

Anamnese: 1962 Spontangeburt eines 2850 g schweren Contergan-geschädigten Kindes.

Jetzige Schwangerschaft: II para, LR 2.12.63, KB 25.4.64, ET 8.9.64

Geburtsverlauf: Dauer 4 Std., Spontangeburt am 3.9.64.

Kind: 2800 g, 47 cm, Abgar: 7, Knabe (A Rh +)

Indikation zum Austausch: Hyperbilirubinämie.

Bilirubin: 5. Tag 22,9 mg%, Austausch, 5,2 mg%, 6. Tag 13,3 mg%, 10,8 mg%, 7. Tag 7,3 mg%.

S. Ruth geb. 24.3.35 (ORh -) Geb.Buch-Nr. 509 pp

Anamnese: 1958 Spontangeburt, Mädchen, gesund
1960 " " " "
1962 " " Knabe 2900 g, nach 1 Tag gestorben.

Jetzige Schwangerschaft: IV para, LR 19.2.64, KB Ende Juni, ET 26.11.64
Positive Antikörper, Titer am 17.9. und 29.10. 1:16.

Geburtsverlauf: Einleitung, Dauer 4 Std. 45 Min., Spontangeburt am 29.10.64.

Kind: 2200 g, 48 cm, Abgar: 8, Mädchen (ORh +)

Indikation zum Austausch: Rh-Inkompatibilität, pos. Coombstest.

Bilirubin: 1. Tag 8,0 mg%, 1. Austausch, 3,4 mg%, 2. Tag 15,6 mg% 17,4 mg%, 2. Austausch, 14,2 mg%, 13,2 mg%, 16,8 mg% 3. Tag 14,6 mg%, 16,2 mg%, 4. Tag 21, 1, 19,4 mg%, 3. Austausch, 6,5 mg%, 24,7 mg%, (4. Austausch = nicht protokolliert) 5. Tag 13,3 mg%, 6. Tag 12,1 mg%, 7. Tag 13,7 mg%, 8. Tag 8,7 mg%.

L. Eleonora geb. 25.2.34 (ARh -) Geb.-Buch-Nr. 527 pp

Anamnese: 1961 Spontangeburt, Knabe. 1963 Spontangeburt, Knabe, Blutaustausch.

Jetzige Schwangerschaft: III para, LR 15.2.64, KB Anfang Juni, ET 22.11.64. Pos. Antikörper.

Geburtsverlauf: Dauer 2 Std. 20 Min. Spontangeburt am 9.11.64

Kind: 4000 g, 50 cm, Knabe (ARh +)

Indikation zum Austausch: Rh-Inkompatibilität, pos. Coombstest.

Bilirubin: 1. Tag 5,05 mg%, 1. Austausch, 4,7 mg %, 2. Tag 15,9 mg%. 5,5 mg%, 3. Tag 13,7 mg%, 13,1 mg%, 14,2 mg%, 4. Tag 15,1 mg%, 11,8 mg%.

O. Margaretha geb. 17.10.27 (A_2rh -) Geb.-Buch-Nr. 373 pp
Anamnese: 1962 Spontangeburt.
Jetzige Schwangerschaft: II para, LR 20.11.64, KB Ende März ET 27.8.65. Übelkeit, Varizen.
Geburtsverlauf: Dauer 1 Std. 45 Min. Spontangeburt am 28.7.65
Kind: 2800 g, 47 cm, Abgar: 10, Mädchen (A Rh +)
Indikation zum Austausch: Rh-Inkompatibilität, pos. Coombstest.
Bilirubin: 1. Tag Austausch, 1,52 mg%, 2. Tag 8,1 mg%, 8,4 mg%, 3. Tag 7,9 mg%, 4. Tag 7,9 mg%.

D. Amalie geb. 22.8.34 (B rh -) Geb.-Buch-Nr. 1242
Anamnese: 1960 Spontangeburt eines Knaben, 1962 Abortus Mens III mit Abrasio.
Jetzige Schwangerschaft: II para, LR 30.9.64, KB 5.2., ET 7.7.65 Erbrechen, pos. Antikörper.
Geburtsverlauf: Dauer 2 Std. 37 Min. Spontangeburt am 12.7.65.
Kind: 4320 g, 52 cm, Abgar: 9, Mädchen (0 Rh +)
Indikation zum Austausch: Rh-Inkompatibilität, Coombstest indirekt positiv.
Bilirubin: 1. Tag Austausch, 2,1 mg%, 6,8 mg%, 2. Tag 7,3 mg%, 8,1 mg%, 2,4 mg%.

P. Annemarie geb. 28.1.40 (B rh -) Geb.-Buch-Nr. 1212
Anamnese: unauffällig
Jetzige Schwangerschaft: I para, LR 27.9.64, KB Mitte Februar, ET 4.7.65. Erbrechen, Varizen.
Geburtsverlauf: Dauer 5 Std. 2 Min. Spontangeburt am 6.7.65
Kind: 2290 g, 46 cm, Abgar: 10, Knabe (B Rg +)
Indikation zum Austausch: Rh-Inkompatibilität, pos. Coombstest
Bilirubin: 1.Tag 7,7 mg%, 9,7 mg%, Austausch, 5,1 mg%, 2. Tag 13,9 mg%, 13,8 mg%, 12,8 mg%, 3. Tag 12,3 mg%, 4. Tag 11,0 mg%.

K. Elisabeth geb. 12.1.33 (A Rh +) Geb.-Buch-Nr. 1233
Anamnese: Gelbsucht, seit 7 Jahren Thrombopenie. Abort.M.IV 1955
Jetzige Schwangerschaft: I para, LR 8.10.64, KB März, ET 15.7.65. Erbrechen, Blutungen, Oedeme, Varizen, Thrombopenie.
Geburtsverlauf: Dauer 5 Std. 29 Min. Spontangeburt am 10.7.65
Kind: 3710 g, 54 cm, Abgar: 10, Knabe (A Rh +)
Indikation zum Austausch: Hyperbilirubinämie.
Bilirubin: 4. Tag 22,8 mg%, 1. Austausch, 7,2 mg%, 5. Tag 18,5 mg%, 20,4 mg%, 2. Austausch, 5,6 mg%, 6. Tag 11,3 mg%, 7. Tag 12,9 mg%.

R. Elsa geb. 25.10.29 (A_1Rh -) Geb.-Buch-Nr. 1043
Anamnese: Offener Ductus Botalli, 1955 und 1959 Spontangeburten, 1953 Gemini mens IV, mit Abrasio.
Jetzige Schwangerschaft: IV para, LR 20.9.64, KB Ende Januar, ET 27.6.65. Leichte Blutungen im 3. Monat, pos. Antikörper mit gleichbleibendem Titer.
Geburtsverlauf: Dauer 8 Std. 6 Min. Einleitung, Spontangeburt am 10.6.65
Kind: 2950 g, 50 cm, Abgar: 10, Knabe (B Rh +)
Indikation zum Austausch: Rh-Inkompatibilität, pos. Coombstest.
Bilirubin: 1. Tag 9,6 mg%, 1. Austausch, 5,2 mg%, 2. Tag 11,9 mg%, 17,0 mg% 2. Austausch, 6,0 mg%, 3. Tag 8,9mg%, 5. Tag 14,8 mg%.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BALLOWITZ, L.: Diagnose und Therapie des Morbus hämolyticus fetorum und neonatorum heute. Die gelben Hefte, 15, Behring-Werke (1968), 707

2. BELLER, F.K.: Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen. Leipzig, Joh. Ambros. Barth, 1957

3. BENZER, H.: Gerinnungsvorgänge an alternden Blutkonserven. Münch.med.Wschrft. 46 (1963), 2269

4. BICKENBACH, W.: Über die Neugeborenen-Erythroblastose. Arch. Gyn. 178 (1950), 332

5. BICKENBACH, W.: Über den heitigen Stand von Diagnose und Therapie der Neugeborenen-Erythroblastose. Gebh. und Frauenhk. 6 (1950), 407

6. BICKENBACH, W.: Diskussions Bemerkung in: Sympos. Mutter-Kind-Blut-Inkompatibilität. Basel 1957, Leiter: Wenner, R. Gebh. und Frauenhk. 18 (1958), 425

7. BIERSTEDT, P.: Fibrinogenpraeparate. In: Blutstillung, VIII Hamburg. Sympos. über Blutgerinnung. Herausg. ZUCKSCHWERT 1. und THIESS, H.A. Schattauer Verlag, Stuttgart 1966,S.III

8. BRÜSTER,H. u. PFITZNER,W.: Untersuchungen über das fibrinolytische Potential bei reifgeborenen und jungen Säuglingen. Mschrft.f.Kinderhk. 113, Heft 7 (1965) 470

9. DIAMOND, L.K. ALLEN, F.H. und THOMAS, W.O.: Erythroblastosis fetalis. Treatment with exchange-transfusion. New England J.M. 244 (1951), 39

10. DÖRDELMANN, P. und HO SUB KIM: Morbus hämolyticus neonatorum. Münchn.med.Wschrft. 21 (1968), 1334

11. EGLI, H.: Blut, Plasma, Serum und Fraktionen. In: VIII Hamburg. Sympos. über Blutgerinnung. Herausg. ZUCKSCHWERT, L. und THIESS, H.A. Schattauer Verlag, Stuttgart 1966, 45

12. FALK, W.: Beiträge zur Atiologie, Pathogenese und Klinik des Kernicterus. Zschrft.f.Kinderhk. 80 (1957), 97

13. FEARNLEY, G.R.: Fibrinolysis.
Edward Arnold Ltd. London 1965

14. GRUMBACH, A. und GASSER, C.: Helv. paed. Acta 4, 1949, zit. nach BICKENBACH, W. - 5.

15. HAUPT, H. und KREBS, H.: Voraussetzung und Technik der AT beim Morbus hämolyticus neonatorum
Kinderärztl. Prax. 29 (1961), 191, 239

16. HEENE, D.L.: Zur Biochemie des Prothrombins.
In: Verhandlungen der DAB Würzburg 1966
Schattauer Verlag 1968, S.1

17. HUKE, W.: Studien zur Blutgerinnung und Fibrinolyse sub partu.
Inaug. Diss. München 1966

18. VON KAULLA, K.N.: Chemistry of Thrombolysis: Human fibrinolytic encymes.
Springfield Illinois 1963

19. KELSALL, G.A., VOSS, G.H., KIRK, R.L. u. SCHIELD, J.W.: The evaluation of cord-blood hemoglobin, reticulocyte percentage and maternal antiglobin titer in the prognosis of hemolytic disease of the newborn. (Erythroblastosis fetalis).
Pediastr. 20 (1957), 125

20. KEUTH, U.: Über Zwischenfälle bei der AT bei Neu- und Frühgeborenen.
Zschrft. f. Kinderhk. 81 (1958), 68

21. KOLLER, F. u. HELD, E.: Der Prothrombin- und Faktor VII - Gehalt des Blutes am Ende der Schwangerschaft und beim Neugeborenen.
Gynaecol. 134 (1952), 43

22. KÜNZER, W.: Zur Physiologie der Blutgerinnung beim Neugeborenen.
Deutsche med. Wschrft. 89 (1964).

23. LUDWIG, H.: Mikrozirkulationsstörungen und Diapedeseblutungen im fetalen Gehirn bei Hypoxie.
S. Karger Basel, New York 1968

24. LUDWIG, H.: nicht publiziert

25. LUDWIG, H.: Hämostaseologische Untersuchungsmethoden.
In: Handbuch der Kinderhk. II/1,S.535
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1965

26. MAURER, H.: Über den Einfluss von Bluttransfusionen auf die Gerinnungsfaktoren. Klin. Wschrft. 31 (1953), 602

27. DE NICOLA, P.: Über die Entstehungsdauer der Blutgerinnungsfaktoren und ihre Verweildauer im Kreislauf. Klin. Wschrft. 15/16 (1951), 278

28. DE NICOLA, P.: Veränderungen der Blutgerinnung in der Schwangerschaft bei puerperalen Zuständen und beim Neugeborenen. In: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode. Herausg. RUNGE, H. und HARTEST, J. Schattauer Verlag Stuttgart 1957, 86

29. NOSSEL, H.L., LANZKOWSKY.P. LEVY,S.,MIBARSHAN,R.S. und HANSEN, J.D.L.: A study of coagulation factor levels in women during labor and in their nuwborn infants. Thromb. Diath. Haemorrhag. 16, Nr. 1-2 (1966), 185

30. OEHME, J.: Auswirkungen transplacentarer Blutzellenpassagen auf das Kind. Deutsche med. Wschrft. I (1966), 129

31. POLACEK, K.: Pädiatr. und Padol. I (1965), 313 zit. nach BALLOWITZ, L. (1.)

32. REISSIGL, H.: Die Bluttransfusion. Maudrich Verlag Wien 1961

33. REMMEN, G.: Morbus hämolyticus neonatorum. Inaug. Diss. München 1961

34. SACHTLEBEN, P.: Amniocentese und intrauterine Transfusion: Neue Wege der Behandlung der Neugeborenenerythroblastose. Deutsche med. Wschrft. I (1966), 229

35. SCHWALM, H.: Die Transfusion von konserviertem Blut in der Geburtshilfe und Gynakologie. Thieme Verlag Stuttgart 1952

36. SCHNEIDER, J.,PREISLER,O., HEARING,M.,KRÜGER,H.,WELSCH,H. ALTHOFF,W.,STAHL,M. und SCHELLONG, G.: Verhütung des Morbus haemolyticus neonatorum durch Anti-D Applikation bei der Mutter. Deutsche med. Wschrft. II (1967),1458

37. [illegible]MUTZLER, R.: Die Therapie plasmatischer Gerinnungsdefekte.
Deutsche med. Wschrift. I (1966), 269

38. TH[illegible]OS, H.... u. BOECKER,D.: Die Bluttransfusion als Substitutionstherapie bei Faktor V- und Faktor VII-Mangel.
Münch.med.Wschrift. 21 (1955), 1717

39. [illegible]A HINGTON, J.: Causes of neonatal distress due to iso-immunization.
Med.Ann. D. C. 27 (1958), 179

40. [illegible]IEN[illegible]R, A.S. und [illegible]WEXLER, L.B.: Erythroblastosis fetalis und Blutaustausch.
Thieme Verlag Stuttgart 1950

L E B E N S L A U F

Am 17. April 1940 wurde ich als zweites Kind des Staatsanwaltes Dr. jur. Heinz v. Vogel und seiner Frau Hermine v. Vogel, geb. Lesker, in Bottrop geboren, Mein Vater fiel 1944 in Russland.

Von 1946 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Friedenweiler im Schwarzwald und in Bottrop. Anschließend trat ich in das Neusprachliche Mädchengymnasium in Bottrop ein, an dem ich am 8.März 1958 mit dem Abitur abschloß. Im Mai 1958 begann ich mit dem Medizinstudium in Bonn, wo ich nach zwei Semestern die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegte. Danach studierte ich in Freiburg im Schwarzwald und machte dort am Ende des Wintersemesters 1960/61 das Physikum. Das erste klinische Semester verbrachte ich in Düsseldorf an der Medizinischen Akademie. Zu Beginn des Wintersemesters 1961/62 kam ich nach München und beendete hier mein Studium am 23. 12. 1964 mit dem Staatsexamen.

Vom 15. Januar 1965 bis zum 15. Juli 1965 war ich als Medizinalassistentin in der I. Universitätsfrauenklinik München tätig, (auf der Strahlenabteilung und in der Ambulanz), vom 3. 1. 1966 bis zum 31. 8. 1966 arbeitete ich in der Ambulanz der Chirurgischen Klinik der Universität, vom 1. September bis zum 31. Dezember 1966 war ich in der Universitäts-Kinder-Poliklinik beschäftigt. Meine Medizinalassistentenzeit in der Inneren Medizin leistete ich vom 1. April 1967 bis zum 30. September 1967 auf einer großen allgemeinen Männerstation an der II. Medizinischen Klinik der Universität.

Seit Juli 1963 bin ich verheiratet und habe drei Kinder.